Neue Methoden zur Messung der Kühlwirkung und Spreitfähigkeit von Dermatica

Dissertation

zur

Erlangung des Grades eines Doktors

der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie

der

Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Hans-Jürgen Hoheisel

aus Tübingen

1974

74 335

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546528_0066

Neue Methoden zur Messung der Kühlwirkung und Spreitfähigkeit von Dermatica

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

dem Fachbereich Pharmazie
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans-Jürgen Hoheisel
aus Tübingen

1974

Tag der mündlichen Prüfung : 1. Juli 1974

Dekan : Professor Dr.H.Auterhoff

1. Berichterstatter : Professor Dr.E.Graf

2.Berichterstatter : Professor Dr.H.Auterhoff

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG · Tübingen

Meinem hochverehrten Lehrer ,
Herrn Professor Dr.E.Graf,
danke ich herzlich für die Überlassung
des Themas ,für die wertvollen Anregungen
und für die freundliche Unterstüzung bei
der Durchführung dieser Arbeit .

Inhaltsverzeichnis :

Problemstellung S. 1

I. Erstellung einer Apparatur zur Prüfung des Kühlvermögens von Kühlsalben ,-gelen und Lotionen .
Einleitung S. 2
A : Entwicklung der Apparatur S. 6
B : Prüfung der Apparatur S. 11
C : Erstellung der Kühlprofile und Untersuchung über deren Beeinflußbarkeit S. 15
D : Untersuchungen zur Korrelierbarkeit der auf der Modellapparatur ermittelten Werte mit dem Empfinden des Menschen S. 22
E : Untersuchungen zum Einfluß von Farbe und Geruch der Externa auf das subjektive Kühlempfinden S. 34

II. Entwicklung einer Prüfmethode zur Bestimmung der Spreitung von Salben .
Einleitung S. 38
A : Entwicklung der Methode S. 41
B : Prüfung des Modells an Grundlagen S. 44
a) einem Kohlenwasserstoffgel
b) einer Wasser/Öl-Emulsion
c) einer Pseudoemulsion
d) einer Wasser/Öl-Öl/Wasser-Emulsion
e) einer Öl/Wasser-Emulsion
f) einer Mikroemulsion
C : Prüfung des Modells an wirkstoffhaltigen Salben S. 50
a) einem Lipogel mit Prednisolonacetat
b) einer Wasser/Öl-Emulsion mit Prednisolonacetat

III. Herstellung der Salben . S. 52

IV. Prüfmethoden S. 55

V. Geräte S. 60

VI. Warenzeichen und Abkürzungen S. 62

Problemstellung :

Die gebräuchliche Literatur der Pharmazeutischen Technologie gibt zur physikalischen Charakterisierung von Salben mehrere Prüfmethoden an , ...

Zwei Eigenschaften werden aber nur unvollkommen erfaßt ,nämlich die Spreitung von Salben und das Kühlvermögen von Kühlsalben .

Das gab Anlaß zur Überlegung ,wie diese beiden Wirkungsparameter besser gemessen werden können .

I. Erstellung einer Apparatur zur Prüfung des Kühlvermögens von Kühlsalben ,-gelen und Lotionen .

Einleitung :

In den frühen Pharmacopöen werden schon Vorschriften zur Herstellung von Kühlsalben angegeben ,z.B. in der Pharmacopoeia Augustana[1]-Unguentum Infrigidans Galeni-(1613), in der Pharmacopoeia Collegii Londinensis[2]-Unguentum pomatum-(1680) und in der Pharmacopoea Wirtenbergica[3]-Unguentum rosatum-(1749) .

Die Vorschrift für Unguentum leniens in der Pharmacopoea Germanica vom 1.Juni 1872 wurde in den darauffolgenden deutschen Arzneibüchern nur geringfügig variiert .Die Vorschrift im DAB 7 weicht dagegen insofern beträchtlich ab ,als u.a. ein Emulgatorzusatz erfolgte .

Wie im DAB 7 werden in fast allen jetzt gültigen Pharmacopöen Vorschriften für Kühlsalben angegeben ,die ungefähr der des DAB 6 entsprechen .

Tabelle 1

Name	Zusammensetzung	Teile	Vorschrift aus
Kühlsalbe	Gelbes Wachs	6,5	DAB 7 BRD
	Walrat	8,0	
	Erdnußöl	60,0	
	Glycerinmonostearat	0,5	
	Wasser	25,0	
Unguentum leniens	Weißes Wachs	7,0	DAB 6
	Walrat	8,0	
	Mandelöl	60,0	
	Wasser	25,0	
	Rosenöl	0,1	

(Fortsetzung)

Name	Zusammensetzung	Teile	Vorschrift aus
Unguentum refrigerans	Cera alba	8,0	Helv.VI Bd.III
	Cetaceum	10,0	
	Ol.Arachidis	57,0	
	Natrium laurylsulfur.	0,1	
	Aqua dest.	q.s.	
	Ol.Ricini	5,0	
Unguentum Cetacei simplex	Cera alba	50,0	Disp.Dan.63
	Cetaceum	100,0	
	Ol.Arachidis	600,0	
	Aqua purif.	250,0	
Cérat cosmétique	Cetaceum	16,0	Ph.Gall 65
	Weißes Wachs	8,0	
	Mandelöl	55,0	
	Rosenwasser	16,0	
	Benzoetinktur	4,0	
	Borax	0,5	
	Rosenöl	2 Tr	
Cérat de Galien	Weißes Wachs	130,0	Ph.Gall 65
	Mandelöl	535,0	
	Rosenwasser	330,0	
	Borax	5,0	
Unguentum emolliens	Cetaceum	8,0	Jug.II
	Cera alba	7,0	
	Ol.Arachidis	55,0	
	Aqua dest.	30,0	
	Pulv.conservans	0,1	

(Fortsetzung)

Name	Zusammensetzung	Teile	Vorschrift aus
Petrolatum	Cetaceum	125,0	USP XVIII
Rose Water	Weißes Wachs	120,0	
Ointment	Flüssig.Paraffin	560,0	
	Borax	5,0	
	Gereinigtes Wasser	190,0	
Unguentum	Weißes Wachs	8,0	ÖAB 9
leniens	Gehärtetes Erdnußöl	20,0	
	Erdnußöl	47,0	
	Dest.Wasser	20,0	
	Rizinusöl	5,0	

Neben diesen "Ur-Kühlsalben" gibt es Rezepturen über küh - lende Lotionen ,z.B. Lotio alba DRF ,und neuerdings Gele mit einem Flüssigkeitsanteil bis zu 95 Proz.[4,5],denen gut kühlende Eigenschaften zugeschrieben werden .

Die Kühlwirkung von Salben soll nach Unna[6] auf verdun - stendes Wasser zurückzuführen sein .Kleine-Natrop[7] stellt fest ,daß die Kühlwirkung nur bei Emulsionen ,die nach dem Auftragen instabil sind, zu spüren sei ,ebenso Moncorps.[8] Ausserdem sind die genannten Autoren der Meinung ,daß durch die Salben weder die Perspiratio sensibilis noch insensibi- lis beeinflußt werden dürfe[8,9] Die Kühlwirkung beruht dabei weniger auf einer Verdunstung als auf einer Verbesserung der Wärmeleitfähigkeit ,hervorgerufen durch Quellung und Benet- zung der Haut .

Nach Czetsch-Lindenwald und Schmidt-La Baume[10] kühlen nur O/W und instabile W/O Salben .Die Kühlwirkung soll senso - risch von Testpersonen ermittelt werden .Als Ergänzung da - zu kann mit dem sog.Farbenversuch der Unterschied zwischen einer echten O/W bzw.W/O und einer Pseudoemulsion festge - stellt werden .

Dabei werden die wässerige Phase mit Methylenblau und die Fettphase mit Sudan III gefärbt .:"Färbt das Methylenblau ähnlich wie bei einer O/W Emulsion das zugesetzte farbstofffreie Wasser auf der Haut ,so handelt es sich um eine in - stabile Emulsion ,um eine Kühlsalbe ,zumal dann ,wenn die Haut durch das gefärbte Fett rot wird".

Die Kühlung ist gering ,die Haut wird entspannt ,und ein kurzdauerndes Kühlegefühl tritt durch eine Verbesserung der Wärmeleitfähigkeit ein .

Nach Rupp[11] soll das Kühlempfinden nach dem Auftragen von Unguentum leniens auf ein Befeuchten der Haut zurückzu - führen sein ,und nicht auf ein Verdunsten von Wasser .

Herfeld[12] erstellte als erster eine Methode zur Messung der Kühlwirkung .Dabei wurde die Salbe auf eine konstant auf 35° temperierte Platte aufgetragen und in die Salbe ein Quecksilberthermometer gesteckt .Über die gesamte Appara - tur wurde eine mit zwei Bohrungen versehene Glasglocke ge- stülpt ,so daß ein Stickstoffstrom hindurchgeleitet werden konnte .Dabei zeigte sich ,daß die Salbentemperatur um maximal 2° erniedrigt wurde und die Abkühlung sich auf ei - nen Zeitraum von 5 - 10 min erstreckte .Stabile O/W und W/O -Emulsionen zeigten überhaupt keine Kühlwirkung .

List ,Braun und Varnhold[13] maßen die Kühlwirkung durch Messung der salbenbedingten Verdunstungskälte an einem Quecksilberthermometer mit einer Versuchsanordnung ,die sich an die für psychrometrische Messungen anlehnte .In einen Styroporkasten ,dessen Boden mit einer Schicht Blaugel bedeckt war ,wurde eine Hülse mit seitlichem Gewinde- anschluß zum Aufschrauben der Salbentube eingebaut .Die Hülse war im Durchmesser um einen Millimeter weiter als das Thermometer ,so daß durch den Gewindeanschluß Salbe ein - gepreßt werden konnte und das Thermometer von einem dünnen Salbenfilm überzogen wurde .

Diese Versuchsanordnungen befriedigen insofern nicht ,als mit ihnen weder den in vivo-Verhältnissen entsprechende Aussagen gemacht werden können ,noch alle Salbentypen getestet werden können .Ebenfalls ist es unmöglich ,quantitative Aussagen über die Kühlwirkung zu machen.

Daraus ergeben sich für eine bessere zu erstellende Versuchsanordnung folgende Bedingungen :

A Die Kühlwirkung muß als Temperaturdifferenz in ^{o}C und in ihrem zeitlichen Verlauf erfaßt werden können .
B Die physiologischen Gegebenheiten (Haut mit Durchblutung) sollen weitgehend nachgeahmt werden .
C Die Abkühlung soll in Kalorien-Joule bestimmt werden können
D Die Werte sollen leicht zu registrieren sein ,auch gegebenenfalls durch einen Schreiber
E Die Messung aller in Frage kommenden Kühlpräparate soll möglich sein ,also auch alkoholische Gele ,Lotionen u.dgl.

A : Entwicklung der Apparatur

Aus diesen Forderungen ging als Lösung folgende Apparatur hervor :

a . Prinzip:

Eine dünne Metallplatte wird von unten durch strömendes körperwarmes Wasser erwärmt .Das zu prüfende Präparat wird auf die Metallplatte in reproduzierbarer Schicht aufgebracht. Die von dem Präparat ausgeübte Kühlwirkung wird aus der Temperaturdifferenz des ein -und austretenden Wassers im Heizkreislauf gemessen .Die Wärmeübergänge innerhalb der Apparatur werden möglichst gut ,die Wärmeabgabe von der

sonstigen Apparatur aus konstant gering gehalten .

b . erforderliche Bauteile :

1. Eine Vorrichtung zur Erwärmung der durchströmenden Flüssigkeit .
2. Eine Vorrichtung zur Aufnahme der Metallplatte .
3. Eine Vorrichtung zur Temperaturmessung an hierzu geeigneten Stellen .
4. Eine Vorrichtung zum regelbaren Durchpumpen der erwärmten Flüssigkeit .
5. Eine Vorrichtung zum Registrieren der Temperaturen in Abhängigkeit von der Zeit .

ad 1.
Durch ein "Schweinchen"(2) mit zwei durchbohrten Gummistopfen wurden längs sechs Kupferrohre geführt .Das das Schweinchen durchströmende Heizwasser wird mit einem Ultrathermostaten(3) erwärmt .

ad 2.
In eine 2 cm dicke Plexiglasplatte wurde ein breites , flaches mäanderförmiges Kanalsystem eingefräst .Darüber wurde eine Metallfolie (0,4 mm starke Kupferbronze , Größe 10,0 x 20,0 cm) geklebt ; zum Abmessen reproduzierbarer Salbenmengen wurde auf den Rand der Folie ein rechteckiger, 0,6 mm hoher und 0,5 cm breiter Rahmen aus V 2 A-Stahl aufgeklebt ,so daß in den entstehenden ,10,26 ml fassenden Hohlraum mit einem geraden Schaber eine reproduzierbare Menge Salbe eingestrichen werden kann .Links und rechts an dieser Platte wurden die Vorrichtungen zur Messung der Temperatur sowie zum Ein- und Ausleiten des Heizwassers angebracht .Die Platte mit ihren Anhängen wurde zur Isolation auf eine Styroporplatte gestellt und mit einem Gazezelt überdeckt .

ad 3.
An den Flüssigkeitsein- und -austritt des Teiles 5. wurden zwei Temperaturfühler(4a,b) so angebaut ,daß ihre thermo - sensitiven Teile ganz in die strömende Flüssigkeit ragen . Die Meßfühler wurden an ein elektronisches Temperatur - meßgerät(7) angeschlossen ,von welchem die Werte auf einen Schreiber übertragen werden .

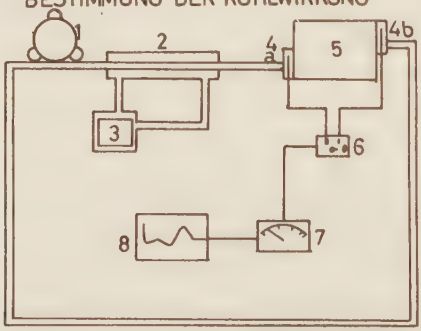
ad 4.
Eine Mehrfachschlauchpumpe(1) erlaubte durch die Wahl des Volumens der sechs Schlauchanschlüsse sowie die Einstellung der Pumpendrehzahl ,den Flüssigkeitsdurchsatz stufenlos zu regeln und konstant zu halten .

ad 5.
Versuchszeiten zu dreißig Minuten Dauer wurden mit der Stoppuhr gemessen ,längere aus dem Papiervorschub berechnet.

Die Untersuchungen erfolgten in einem thermostatierten Raum mit $23^{\circ} \pm 1^{\circ}$ und durchschnittlich 40 % relativer Luft-feuchtigkeit .

Abb.1

BLOCKBILD DER ANLAGE ZUR BESTIMMUNG DER KÜHLWIRKUNG



1 SCHLAUCHPUMPE 2 SCHWEINCHEN
3 ULTRATHERMOSTAT 4 TEMPERATURFÜH.a b
5 HAUTMODELL 6 MESSTELLENUMSCH.
7 TEMP.MESSGERÄT 8 SCHREIBER

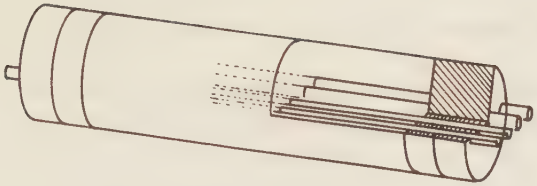


Abb.2
"Schweinchen"

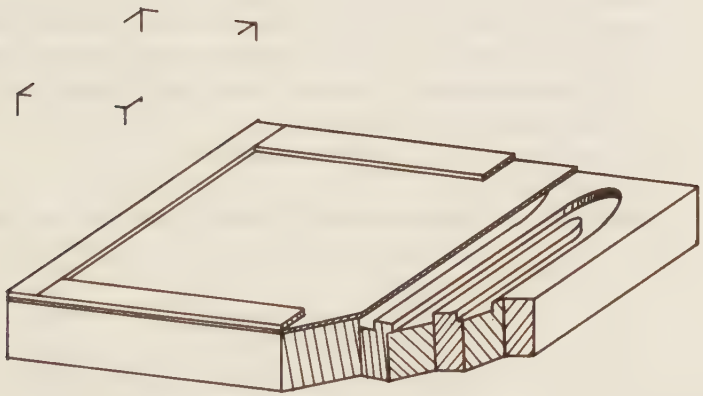
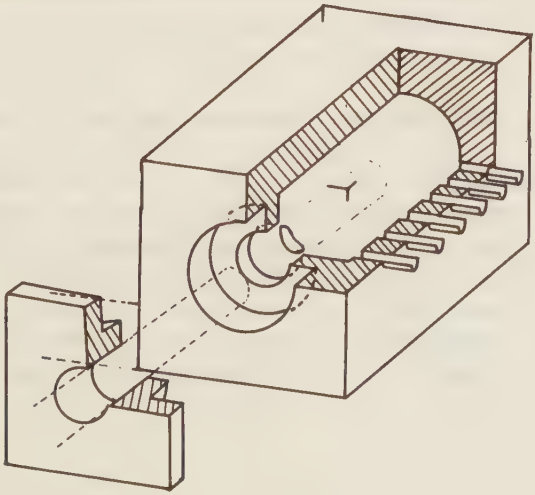


Abb.3 Hautmodell

Abb.4
Meßstelle zur Aufnahme des Temperatur - fühlers



Prüfung der einzelnen Bauteile :

a : Ermittlung des Meßfehlers des elektronischen Temperaturmeßgerätes.

Methode :

In ein 500 ml Dewar-Gefäß wurde auf den jeweiligen Meßbereich des Anzeigegerätes temperiertes Wasser eingefüllt und die angezeigte Temperatur abgelesen . Zum Vergleich wurde die wahre Wassertemperatur mit einem geeichten ,in 1/10 Grade geteilten Quecksilberthermometer gemessen .Aus 10 Einzelmessungen mit dem elektronischen Gerät und den einzelnen Fühlern wurden die Mittelwerte berechnet .
Es ergaben sich folgende Abweichungen :

Meßbereich	Hg-Thermometer zeigte an	Fühler 9425 zeigte an	Fühler 9426 zeigte an
1	2,4°	2,7°	2,6°
2	12,6°	12,9°	12,8°
3	24,6°	24,6°	24,7°
4	35,8°	35,8°	35,7°

Ergebnis :

Die maximale Abweichung der Mittelwerte betrug in den Meßbereichen 3 und 4 ein Zehntelgrad .

b : Ermittlung der Förderkonstanz der Schlauchpumpe .

Methode :

Unter Versuchbedingungen wurde die Förderzeit für 50 ml Wasser pro Schlauch ermittelt .
Sie betrug in sechs Läufen :

min	sec	min	sec	min	sec
22	36	22	36	22	36
22	28	22	38	22	36

c : Ermittlung der Gesamtfördermenge pro Minute .

Methode :

Das Gerät wurde unter Versuchsbedingungen betrieben und die Zeit bestimmt ,in der ein 100 ml Meßkolben gefüllt wurde .Aus diesem Wert wurde rechnerisch die Fördermenge pro Minute ermittelt .

Um durch Dauerbetrieb der Pumpe verursachte Änderungen zu erfassen ,wurden die Messungen nach 30,60 und 120 min wiederholt .

Es ergaben sich folgende Werte :

Fülldauer 100 ml	min	sec	min	sec
	3	28	3	27
	3	27	3	27
	3	28	3	29

Daraus errechnet sich als Durchflußmenge 28,8 ml/min.

B : Einstellung und Prüfung der Apparatur

Die einzelnen Teile wurden in einem auf $23^{\circ} \pm 1^{\circ}$ thermo - statierten Raum miteinander verbunden und auf einer isolierenden ,3 cm starken Styroporplatte angeordnet .

a : Bestimmung der geeigneten Durchflußgeschwindigkeit.

In die Schlauchpumpe wurde der großlumige Schlauch - satz F eingelegt.An der mechanischen Drehzahlregelung wurden die größte und die kleinste Durchflußmenge ein-- gestellt .Gemessen wurde die Temperaturdifferenz zwi - schen Eingangs- und Ausgangstemperatur des Wassers .

Wie zu erwarten ,nimmt die Temperaturdifferenz mit steigender Anfangstemperatur und abnehmender Durch - flußgeschwindigkeit zu .Die Temperatur sollte nahe

der Bluttemperatur liegen .Dafür erwiesen sich folgende Werte als die geeignetsten :

Durchflußgeschwindigkeit : 28,8 ml/min
Ultrathermostattemperatur : 39,1°

Mit diesen vorgegebenen Parametern wurden nach einer Aufheizzeit von 5 min erreicht :

Eingangstemperatur : 37,8°
Ausgangstemperatur : 36,4°

Die der gemessenen Abkühlung um 1,4°zugrundeliegende Wärmemenge wird mit hoher Konstanz an die Umwelt ab - gegeben .

b : Messung der Temperaturkonstanz der unbelasteten Apparatur .

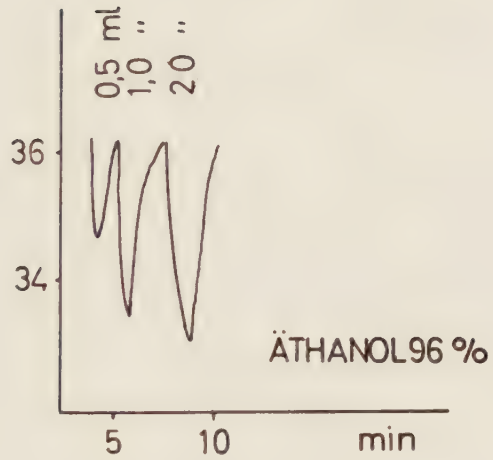
Die Versuchsanordnung wurde für 3 Std. in Betrieb gesetzt und der Temperaturverlauf mit dem Schreiber registriert .

Die maximale Temperaturschwankung betrug 0,1°.

c : Versuche zur Angebbarkeit der Kühlwirkung in Kalorien.

Auf der Platte wurden mit einem feinen Haarpinsel je 2 ml ,1 ml und 0,5 ml 96 proz.Äthanol von 22° rasch verteilt ;0,5 ml Äthanol auf einer Fläche von 9 x 19 cm verteilt ergaben eine Schichtdicke von rechnerisch 0,0029 cm ,mit dem Schreiber wurde der Temperaturver - lauf verfolgt :

ABB. 5



Bereits 0,5 ml Äthanol ergaben einen Temperaturabfall um 1,5°.Der Zeitraum zwischen Temperaturabfall und Tempera - turausgleich betrug 3 Minuten .

Die Planimetrie der Flächen unter den Kurven ergibt folgende Werte :

Kurve 1 F = 53 mm^2
Kurve 2 F = 108 mm^2
Kurve 3 F = 224 mm^2

Die Flächen unter den Kurven sind also so annähernd linear proportional den Alkoholmengen ,daß die Planimetrie für die Messung der Kühlwirkung herangezogen werden darf .Damit können auch die Kalorien ,die dem System entzogen wurden, berechnet werden ,nämlich aus der Temperaturerniedrigung und der durchfließenden Wassermenge .Definitionsgemäß gelten die Werte nur für den Bereich zwischen 14,5° und 15,5°.

Auf eine Korrektur wurde aber verzichtet ,da der Fehler für z.B. 32^{o}bei einer cal 0,0086 J ,entsprechend 0,0023 cal beträgt .

Für die Berechnung gilt :

X cal = Durchflußmenge x Temperaturerniedrigung

$$X\ cal = \int_{0 \to \infty} \left(\frac{dy}{dx}\right) = \int_{0}^{\infty} \text{der Kurve}$$

Ermittlung der Kalorien der Kurven von Abb.7 S.17.

Kurve :	1	37	cal
	2	17	cal
	3	35	cal
	4	2225	cal
	5	1327	cal
	6	15	cal
	7	8	cal
	8	2085	cal

C : Erstellung der Kühlprofile einiger typischer Externa

Es wurden herkömmliche Kühlsalben ,Lotionen ,O/W-und W/O-Emulsionen sowie ein industrielles Gelpräparat herangezogen ,nämlich :

Präparat :	Typ :
1. Unguentum leniens DAB 6	(instab.W/O-Emuls.)
2. Unguentum leniens DAB 7	(W/O-Emulbs.)
3. Unguentum leniens DAB 7 ohne Emulg.	(instab.W/O-Emuls.)
4. Lotio alba aquosa DRF	(wässr.Lotion)
5. Unguentum emulsificans aquosum DAB 7	(O/W-Emulsion)
6. Unguentum Alcoholum Lanae aquosum DAB 7	(W/O-Emulsion)
7. Vaselinum DAB 7	(KW-Gel)
8. Thrombophob-Gel^{R} Nordmark-Werke GmbH	(Alkohol-Gel)

Methode :

a : Die 22° warmen Salben wurden in die durch den aufgeklebten Rahmen gebildete Vertiefung eingestrichen und die Kühlverläufe registriert .
Es ergaben sich die in Abb.6 dargestellten Kurven .

b : Vor dem Aufstreichen wurden die Salben auf 38° vorgewärmt. Es ergaben sich die Kurven der Abb.7

Ergebnis :
Bei den zimmerwarmen Salben zeigte sich am Anfang ein sehr starker Temperaturabfall ,der durch die große Temperatur - differenz zwischen der Platte und der Salbe hervorgerufen wurde .Danach erfolgte ein mehr oder weniger rascher Anstieg auf die Kühltemperatur bzw. bei den nicht kühlenden Salben auf die Plattentemperatur .
Die Steilheit des Anstiegs ist dabei vom Kühlvermögen abhängig .

Bei den vorgewärmten Salben entfiel der rasche Temperaturabfall zu Beginn ,die Kühltemperatur stellte sich allmählicher ein .

Ebenfalls wurde ersichtlich ,daß nur die Emulso-Gele , die Wasser abgeben können -also O/W-Gele - eine Kühlwirkung besitzen .Dies wurde schon von Czetsch-Lindenwald[14] bemerkt .

Abb.6

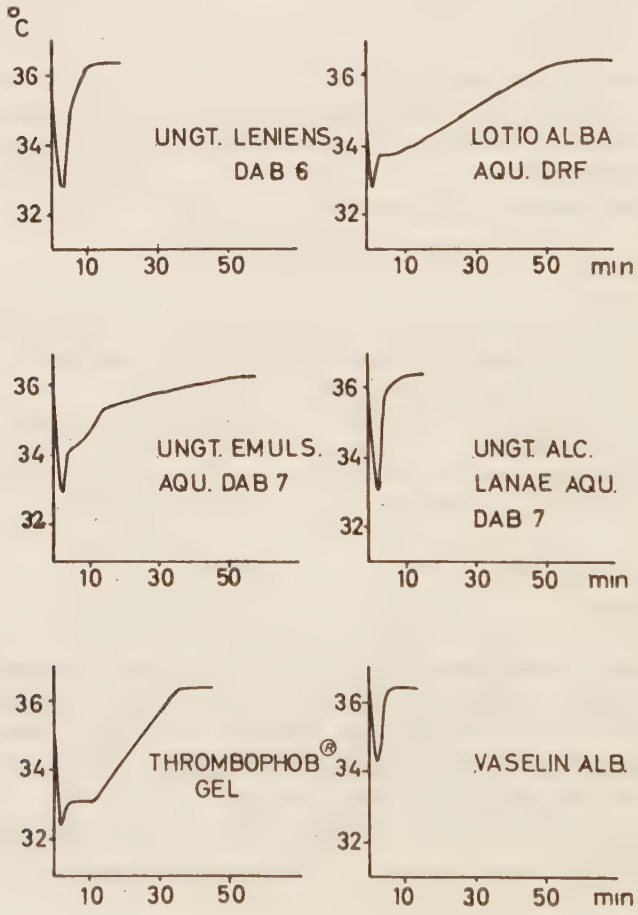
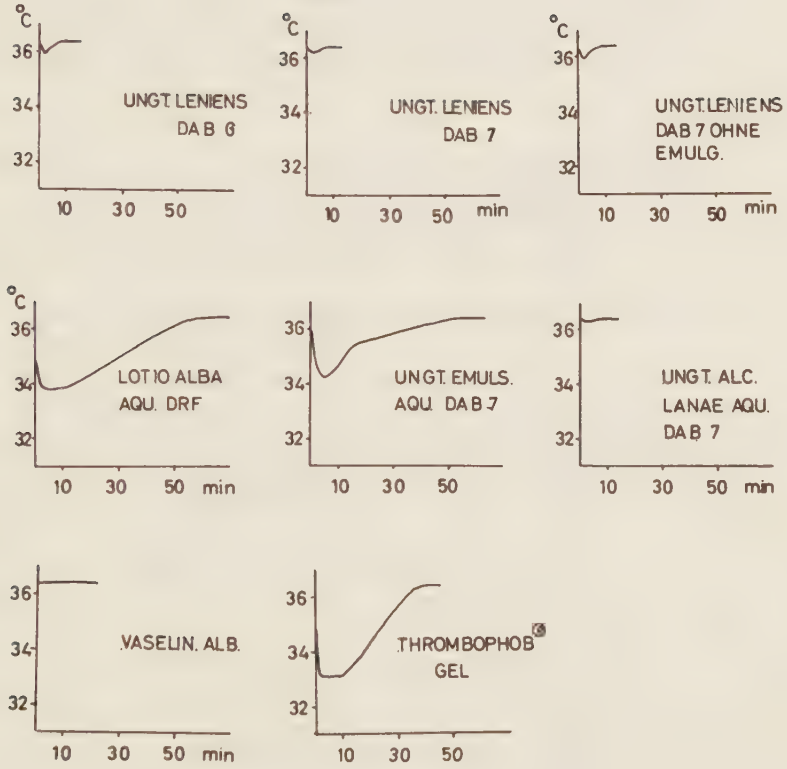


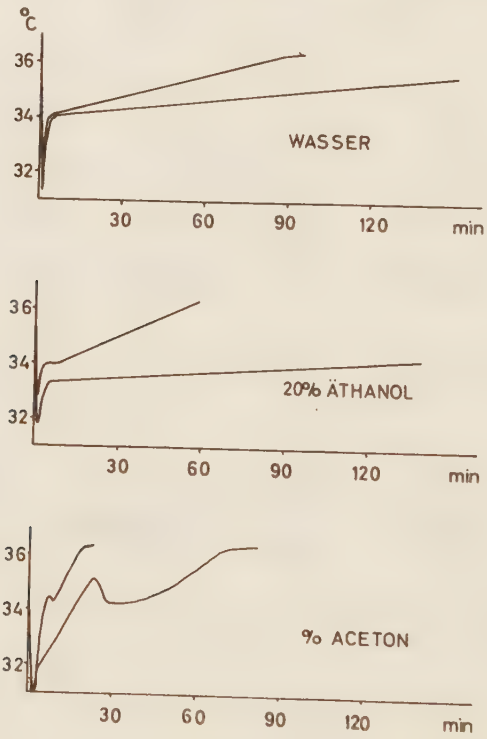
Abb. 7


°C
36
34
32
UNGT. LENIENS DAB 6
10 30 50
UNGT. LENIENS DAB 7
10 30 50 min
UNGT. LENIENS DAB 7 OHNE EMULG.
10 30 50 min
LOTIO ALBA AQU. DRF
10 30 50 min
UNGT. EMULS. AQU. DAB 7
10 30 50
UNGT. ALC. LANAE AQU. DAB 7
10 30 50 min
VASELIN. ALB.
10 30 50 min
THROMBOPHOB®
GEL
10 30 50

Untersuchung zum Einfluß der Gelfestigkeit auf die Kühlwirkung :

a : Die Kühlprofile von Wasser ,20 proz.Äthanol und 77 proz. Aceton wurden aufgenommen .Anschließend wurden die Profile von mit diesen Lösungsmitteln hergestellten Carbopol-Gelen gleicher Konzentration und Acidität ermittelt.

Abb. 8



Ergebnis :
Eine Überführung in den Gelzustand protrahiert die Kühlwirkung ,was vor allem aus der Steigung der Kurve ersehen werden kann .

b : Die Gelfestigkeit einer Serie von Carbopol-Gelen ,bestehend aus -Carbopol 940 4 g;Triäthanolamin...; Äthanol 20 proz.g/g 370 g ;Wasser ad 400 g -wurde durch steigenden Basengehalt (Triäthanolamin) abgestuft .Sie nimmt mit steigendem Neutralisationsgrad zu.[15] Die Zusatzmenge an Triäthanolamin betrug bei :

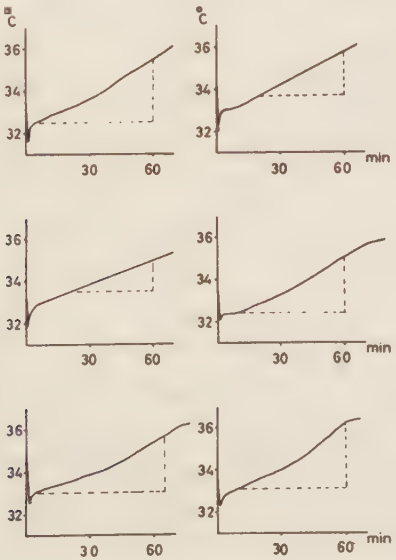
1.	0,1 ml	2.	0,2 ml	3.	0,5 ml
4.	1,0 ml	5.	2,0 ml	6.	5,0 ml

Ergebnis : Abb.9 Eine Erhöhung der Triäthanolaminkonzentration bis 0,125 % ergibt eine Abflachung der Kurven , also eine Verlängerung der Kühlwirkung .Von diesem Grenzwert an bleibt die Steilheit fast konstant .

Daneben wurde ein unterschiedliches Trocknungsverhalten der Restschicht beobachtet .

Ein Gel mit viel freien Carboxylgruppen trocknete blättrig schuppig ein und bildete keine zusammenhängende Restschicht ,wogegen ein Gel mit hohem Triäthanolaminanteil eine feste ,zusammenhängende Schicht hinterließ .

Abb.9

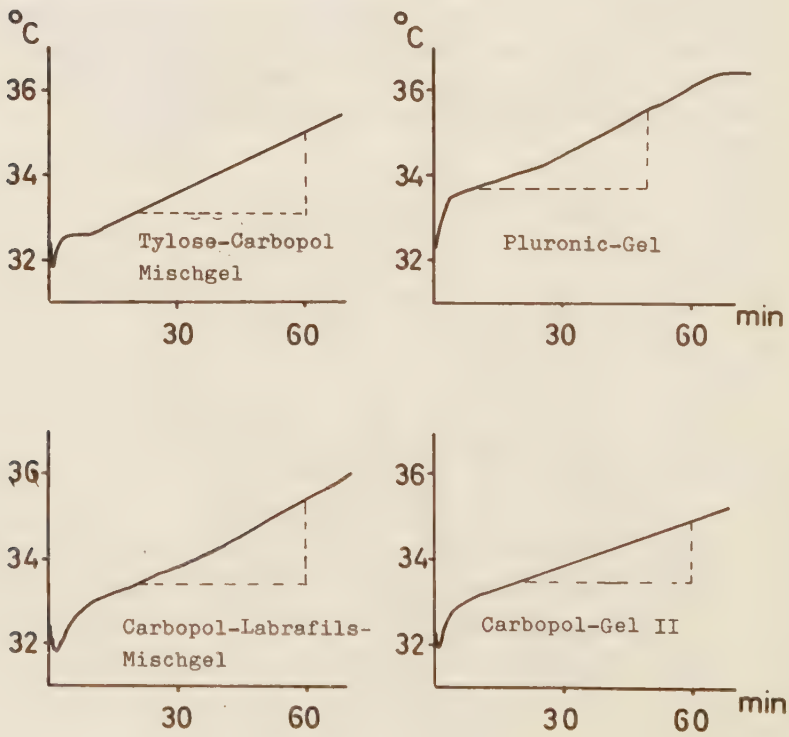


c : Versuche mit anderen Gelbildnern

Bei konstant gehaltener Konzentration des Alkohols wurden die Zusätze variiert ;untersucht wurden ein Pluronic-Gel ,ein Tylose-Carbopol-Mischgel und ein Carbopol-Labrafils-Mischgel neben dem Carbopol-Grundgel .

Ergebnis :
Die größte Temperaturerniedrigung wurde mit dem Tylose--Mischgel und demCarbopol-Gel erreicht .Das Pluronic®--Gel ,ein Gel mit hohem Feststoffanteil und großer Zähigkeit ,besaß dabei die geringste Kühlwirkung (Abb.10).

Abb.10



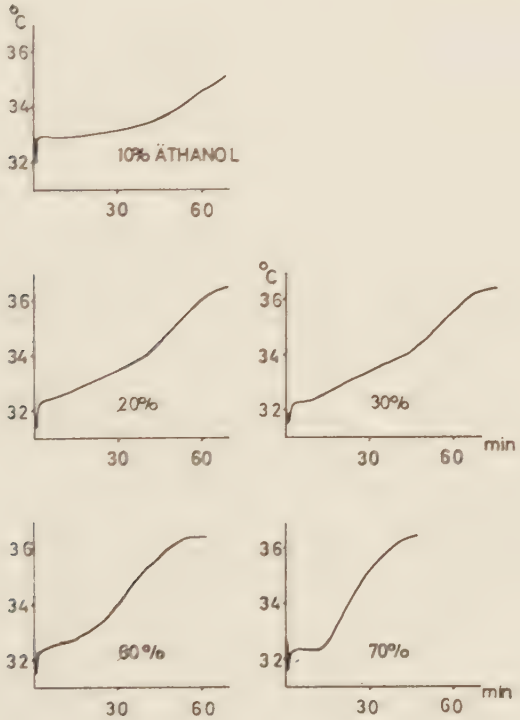
d : Untersuchung der Kühlwirkung von Carbopol-Gelen mit unterschiedlicher Äthanolkonzentration

Von einer Serie gleich konzentrierter Carbopol-Gele (1%) mit 10,20,30,60 und 70 % Äthanol wurden die Kühlprofile gemessen . Es mußte allerdings bei den Gelen mit 60 und 70 % Äthanol eine Verminderung der Festigkeit in Kauf genommen werden .

Ergebnis :

Erwartungsgemäß steigt die Kühlwirkung mit zunehmender Äthanolkonzentration ;die Kühldauer wird kürzer ,die erreichte Minimaltemperatur liegt tiefer (Abb.11)

Abb.11



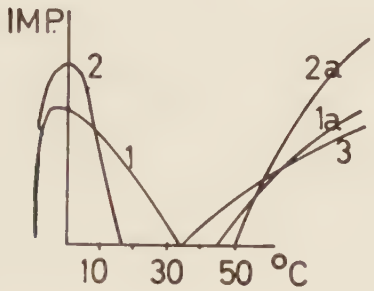
D : Untersuchung zur Korrelierbarkeit der auf der Modell-apparatur ermittelten Werte mit dem Empfinden von Versuchspersonen .

Die vorstehend entwickelte Versuchsanordnung erfüllt nur dann ihren Zweck bei der Prüfung von Kühlsalben ,wenn die mit ihr ermittelten Werte mit dem Kühlempfinden des Pa - tienten korrelierbar sind ,an dem die gleiche Salbe klinisch geprüft wird .Dann erst läßt sich nämlich bei der Rezept-Entwicklung die umständliche klinische Prüfung zumindest bei den Vorproben durch den Modellversuch ersetzen.

Zur Registrierung von Wärme und Kälte gibt es in der Haut jeweils spezielle Rezeptoren[16],die in unterschiedlicher Dichte angeordnet sind .Die größte Häufung findet sich im Trigeminusbereich .Diese Rezeptoren senden in einem be - stimmten Bereich in Abhängigkeit von der Temperatur eine jeweils separate Folge von Impulsen aus .So nimmt bei den Kaltrezeptoren oder Krauseschen Endkolben die Frequenz der Impulse bis herab zu 17° zu.Dabei ist die Reaktion der Rezeptoren von der Geschwindigkeit der Temperaturänderung abhängig ,d.h. bei schneller Abkühlung ist das Kälteempfinden stärker ;es ruft dann eine entsprechend starke Gegenreaktion hervor .Beschränkt sich die Temperaturänderung nur auf eine kleine Fläche ,so ist die Gesamtzahl der Impulse, die von der Zahl der Rezeptoren pro Flächeneinheit ,der Zeit und der Absoluttemperatur abhängt ,entsprechend klein und der thermosensible Tonus wird so wenig verändert ,daß keine thermoregulatorische Umstellung erfolgt .Liegt die Temperatur zwischen 35° und 20°,so erfolgt eine Adaptation an die Temperatur .

Die geringste Empfindlichkeit der Rezeptoren liegt im Temperaturbereich von 32°-34°.

Rein,Schneider gibt dazu folgendes Schaubild[16].



1 Kühlempfinden 1a paradoxes Kühlempfinden
2 Schmerzempfinden 2a Schmerzempfinden
3 Wärmeempfinden

Methodik der sensorischen Analyse :

Die Warm-Kalt-Empfindungen des Menschen sind nicht nur subjektiv verschieden ,sondern schwanken auch noch bei ein und demselben Menschen je nach Gesundheitszustand ,Ermüdungsgrad ,Ernährungszustand ,Gemütsverfassung o.a.

Die Stärke der Kälteempfindung ist daher kein Maß für tatsächliche Abkühlung .Dennoch muß bei einer Kühlsalbe selbstverständlich der Mensch das Maß aller Dinge sein .Ähnlich wie man zur visuellen Photometrie die Fähigkeit des Menschen nützt ,Farbton-Unterschiede und Helligkeits-Unterschiede gut erkennen zu können (während er Farbtöne selbst und Helligkeiten selbst nicht abschätzen kann),so muß man auch bei der Beurteilung von Kälteempfindungen ebenfalls der Versuchsperson Unterschiede anbieten .Die Aufgabe des Prüfers besteht darin [17],Unterschiede zu bestimmen ,Intensitäten festzustellen oder Qualitäten zu bewerten und zu beschreiben. Dabei sind keine Beliebtheitsaussagen erlaubt .

Rechts-Links-Vergleich

Versuchspersonen (Vpn) wurden dazu auf 38° temperierte Salben mittels einer 2 x 5 x 0,1 cm großen Schablone auf beide supinierte Unterarme 2 cm vom Ellenb.-Gelenk entfernt aufgetragen .Da die Salbentemperatur oberhalb der Hauttemperatur lag ,wurde zuerst "warm" empfunden ,anschließend erst die Kühlwirkung der Salbe .Unbeabsichtigte Kühleffekte als Folge einer zu niedrigen Ausgangstemperatur der Salben wurden so vermieden .

In einem Vorversuch wurde geprüft ,ob die Kühlwirkung auf dem rechten und linken Unterarm verschieden stark empfunden wird .

Vorversuch :

Ein und dieselbe Salbe ,nämlich Carbopol-Gel I ,wurde 26 männlichen und 21weiblichen Vpn. im Alter von 20-30 Jahren aus zwei Gefäßen auf beide Arme aufgetragen ;dabei wurde die Frage gestellt :
" Welche Salbe kühlt stärker "?

Die Vpn.machten folgende Angaben :

Versuchspersonen	männlich	weiblich
kühler rechts	8	8
links	10	7
re=li	8	6

Die Kühlwirkung wurde auf beiden Armen gleich stark empfunden.

Hauptversuch :

Folgende Salben wurden verwendet :

Nr.	Name	Abkühlung im Modellvers.um °C
1.	Unguentum leniens DAB 6	0,6
4.	Lotio alba aquosa DRF	2,6
5.	Unguentum emulsificans aquosum DAB 7	2,2
6.	Unguentum Alcoholum Lanae aquosum DAB 7	0,3
9.	Carbopol-Gel II	3,8
10.	Carbopol-Gel III	3,2

Den Vpn.stand zur Klassifizierung folgendes Punkte-Schema zur Verfügung :

keine Kühlwirkung spürbar	0 Punkte
eben eine Kw.spürbar	1 "
kühl empfunden	2 "
kalt empfunden	3 "
eisig empfunden	4 "

Da die Möglichkeit bestand ,daß das Kühlempfinden durch den Auftragsmodus beeinflußt wird ,wurden die Salben in drei verschiedenen Typen von Paarungen aufgetragen und zwar :

1. in zufälliger Paarung und Folge

2. in solcher Folge ,daß von Paar zu Paar die Differenz der im Modellversuch gemessenen Kühlwirkung stieg

3. in zufälliger Reihenfolge ,jedoch so ,daß jede Paarung eine Standardsalbe enthielt .

zu 1. Die Salben wurden in willkürlicher Paarung auf die Arme aufgetragen ,und die Vpn.wurden gebeten ,die Kühlwirkung entsprechend dem obigen Schema zu klassifizieren .

Die zufälligen Paare lauteten :

re		li
5	-	10
1	-	6
10	-	4
9	-	10

Ergebnis der Befragung :

Salbe Nr. 1:	5x1;	1x2;	;	;	11x0;	Mw.: 0,41
4:	10x1;	3x2;	1x3;	;	3x0;	Mw.: 1,11
5:	3x1;	;	;	;	14x0;	Mw.: 0,17
6:	5x1;	;	;	;	12x0;	Mw.: 0,29
9:	5x1;	5x2;	4x3;	2x4;	1x0;	Mw.: 2,06
10:	15x1;	21x2;	10x3;	1x4;	4x0;	Mw.: 1,74

Daraus errechnet sich für die Salben folgende prozentuale Punkteverteilung :

0 Punkte erhielt die Salbe Nr.1	von 61,1 %	der Stimmen
1	27,7 %	
2 (Unguent.leniens DAB 6)	11,1 %	
0 Punkte erhielt die Salbe Nr.4	von 13,6 %	der Stimmen
1	45,4 %	
2 (Lotio alba aquosa DRF)	27,3 %	
3	13,6 %	
0 Punkte erhielt die Salbe Nr.5	von 82,3 %	der Stimmen
1 (Ungt.em.aqu.DAB 7)	17,6 %	
0 Punkte erhielt die Salbe Nr.6	von 70,6 %	der Stimmen
1 (Ungt.Alc.Lan.aqu.DAB 7)	29,4 %	
0 Punkte erhielt die Salbe Nr.9	von 2,7 %	der Stimmen
1	13,9 %	
2 (Carbopol-Gel II)	27,7 %	
3	33,3 %	
4	22,2 %	

0	Punkte erhielt die Salbe Nr.10	von 4,3 % der Stimmen
1		16,1 %
2	(Carbopol-Gel III)	45,4 %
3		32,2 %
4		4,3 %

zu 2. Die Salbenpaare wurden nach folgendem Schema aufgetragen ,und die Vpn. wurden gebeten ,die Kühlwirkung entsprechend dem vorherigen Schema zu klassifizieren..

Auftragschema : (li-re)		
1 - 6	Temperaturdifferenz	0,3°
10 - 9		0,6°
4 - 9		1,2°
5 - 9		1,6°
5 - 6		1,9°
1 - 9		3,2°

Ergebnis der Befragung :

Salbe Nr. 1:	6x1;	2x2;	;	;20x0;	Mw.: 0,35	
4:	9x1;	2x2;	;	; 4x0;	Mw.: 0,87	
5:	6x1;	4x2;	;	;21x0;	Mw.: 0,32	
6:	6x1;	1x2;	;	;23x0;	Mw.: 0,23	
9:	6x1;	21x2;	15x3;	2x4; 1x0;	Mw.: 2,24	
10:	4x1;	8x2;	2x3;	1x4; ;	Mw.: 2,00	

Dies entspricht folgender prozentualer Punkteverteilung :

0	Punkte erhielt die Salbe Nr. 1	von 66,6 % der Stimmen
1	(Ungt.leniens DAB 6)	20,0 %
2		13,3 %

0	Punkte erhielt die Salbe Nr. 4	von 23,5 % der Stimmen
1	(Lotio alba aquosa DRF)	52,8 %
2		23,5 %

0 Punkte erhielt die Salbe Nr. 5 von 60,0 % der Stimmen
1 (Ungt.em aqu.DAB 7) 17,1 %
2 22,8 %

0 Punkte erhielt die Salbe Nr. 6 von 74,2 % der Stimmen
1 (Ungt.Alc.Lan.aqu.DAB7) 19,3 %
2 6,4 %

0 Punkte erhielt die Salbe Nr. 9 von 1,0 % der Stimmen
1 (Carbopol-Gel II) 5,8 %
2 41,1 %
3 44,1 %
4 7,8 %

0 Punkte erhielt die Salbe Nr.10 von 0,0 % der Stimmen
1 (Carbopol-Gel III) 13,3 %
2 53,3 %
3 20,0 %
4 13,3 %

zu 3. Auf einen der Arme wurde in allen Fällen Unguentum leniens DAB 6 als Standard aufgetragen .Die Salben auf dem anderen Arm wurden durchvariiert .Bewertung wie vorstehend beschrieben .

Auftragschema : (li-re)
1 - 6
1 - 5
1 - 10
1 - 4
1 - 9

Ergebnis der Befragung :

Salbe Nr. 1:	7x1;	2x2;	;	;	55x0;	Mw.: 0,17
4:	11x1;	2x2;	1x3;	;	2x0;	Mw.: 1,13
5:	7x1;	;	;	;	9x0;	Mw.: 0,43
6:	3x1;	;	;	;	13x0;	Mw.: 0,19
9:	2x1;	4x2;	8x3;	1x4;	1x0;	Mw.: 2,37
10:	5x1;	6x2;	3x3;	;	2x0;	Mw.: 1,62

Dies entspricht folgender prozentualer Punkteverteilung :

0 Punkte erhielt die Salbe Nr. 1	von	83,3 % der Stimmen
1 (Ungt.leniens DAB 6)		10,6 %
2		6,0 %
0 Punkte erhielt die Salbe Nr. 4	von	10,0 % der Stimmen
1 (Lotio alb.aqu.)		55,0 %
2		20,0 %
3		15,0 %
0 Punkte erhielt die Salbe Nr. 5	von	56,2 % der Stimmen
1 (Ungt.emuls.aqu.DAB 7)		43,7 %
0 Punkte erhielt die Salbe Nr. 6	von	81,2 % der Stimmen
1 (Ungt.Alc.Lan.aqu.DAB)7)		18,7 %
0 Punkte erhielt die Salbe Nr. 9	von	2,5 % der Stimmen
1 (Carbopol-Gel II)		5,1 %
2		20,5 %
3		61,5 %
4		10,2 %
0 Punkte erhielt die Salbe Nr.10	von	7,1 % der Stimmen
1 (Carbopol-Gel III)		17,8 %
2		42,8 %
3		32,1 %

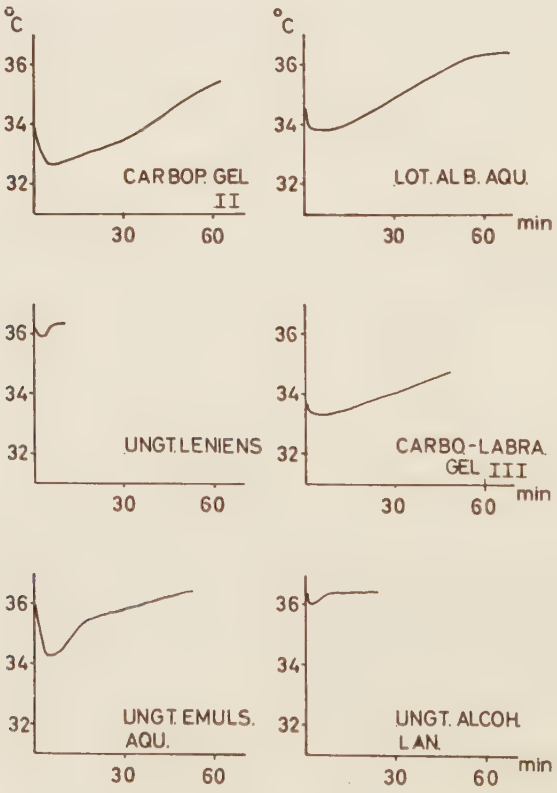
Ergebnis :

Die mit den drei Versuchsmethoden erhaltenen Werte wichen so wenig voneinander ab ,daß eine Beeinflussung durch den Auftragsmodus ausgeschlossen werden kann .Die größte Streuung der Mittelwerte ,welche ein Maß für die subjektiv empfundene Kühlwirkung sind ,wurde bei Salbe Nr.10 (Carboppl--Gel III) gefunden ,nämlich als maximale Differenz 0,38 .

Unabhängig von der Versuchsmethode reihten die Vpn. die Salben 9,4,10 in die gleiche Reihenfolge ein ,die auch das Modell aus dem Kühlmaximum erstellt hatte .

Die Folge der Salben 1,5,und 6 war dagegen bei jedem Versuch eine andere .Demnach ergibt die sensorische Analyse der Kälteempfindung hier schlecht reproduzierbare Werte . Alle drei Salben werden zwar als schwach kühlend empfunden ; aber der Unterschied zwischen ihnen verschwimmt .Möglicherweise gibt die im Modell gemessene maximale Abkühlung dieser Salben einen Hinweis auf den Grund des sensorischen Versagens : Sie liegt bei 34,2° und damit gerade in dem Bereich , in dem die Aktivität der Rezeptoren gleich Null ist .

Abb.12



Untersuchung zur Dauer der Kühlwirkung von Salben :

a : an zwei Carbopol-Gelen .

Methode :

Den Vpn. wurde auf beide Arme dieselbe Salbe aufgetragen .Es wurde der Zeitraum erfragt ,in dem noch eine Kühlung gespürt wurde .

Verwendet wurden die Salben 9 und 10 des vorherigen Versuchs.

Angaben :

Kühldauer (Min.)	Brennen	Rötung	Bemerkungen
	Salbe 10 (10 Vpn.)		
1,0	o	o	o
2,5	o	o	o
2,0	o	o	o
5,5	o	o	o
9,0	o	o	o
0,0	o	o	o
0,0	o	o	o
3,0	o	o	o
0,0	o	o	o
0,0	o	o	o
	Salbe 9 (9 Vpn.)		
2,5	o	o	o
4,0	o	o	o
1,0	o	o	o
2,0	o	o	o
3,0	o	o	o
15,0	o	o	o
0,2	o	o	o
2,0	o	o	o
2,5	o	o	o

Ergebnis :

Die kühlende Wirkung der Salbe wurde überwiegend erkannt , aber die Angaben über die Dauer der Kühlung schwanken stark.

Die apparativ ermittelte "Kühltemperatur" lag hier wieder bei 32,6°,also im Bereich geringer Aktivität der Kälte - rezeptoren ,woraus sich eine Erklärung herleiten läßt.

b : An Gelen mit noch tieferer "Kühltemperatur".

Mit einem 77 % Aceton enthaltenden Carbopol-GelIV ,das eine apparativ ermittelte Kühltemperatur von 30,4° zeigte, ergaben sich folgende Angaben :

Kühldauer (Min.)	Brennen	Rötung	Bemerkungen
3,0	x	o	o
4,5	o	o	o
3,5	o	o	o
4,3	o	o	Ziehen
6,5	o	o	o
4,5	x	o	o
5,0	o	o	o
3,8	o	o	o
3,1	o	o	o
6,4	o	o	o
2,8	o	o	o
6,5	o	o	o
3,8	o	o	o
3,5	o	o	o
11,8	o	o	o
14,5	xx	x	o
4,5	o	o	o
6,8	o	o	o
10,0	o	o	o
19,0	o	o	o
30,0	xxx	xx	Vpn.rothaarig
25,0	o	o	o
11,5	o	o	o
11,0	o	o	o
8,5	o	o	o

Kühldauer (Min.)	Brennen	Rötung	Bemerkungen
7,5	x	o	o
8,3	o	o	o
10,5	o	o	o
7,5	x	x	Vpn.hellhäutig
1,2	o	o	o
9,8	o	o	o
3,3	o	o	o
22,0	o	o	o

Unter Auslassen derjenigen Vpn.,die Rötung festgestellt hatten ,berechnen sich als Mittelwert der Angaben 8 Min. Kühldauer .

Innerhalb dieser Zeit ist die Temperatur im Modell bereits wieder auf 32,1° gestiegen ,also in den Bereich geringer Aktivität der Kälterezeptoren .

Untersuchungen mit Gelen ,die Diäthyläther ,bzw. Diiso - propyläther enthielten ,scheiterten daran ,daß diese Lösungsmittel nach kurzer Zeit ein starkes Brennen her - vorriefen ,welches die Kühlwirkung in den Hintergrund drängt .

Übereinstimmend war nur ,daß alle Vpn. diese Gele ebenso wie das Aceton-Gel als "eisig"(Note 4) empfanden .

E : Untersuchung zum Einfluß von Farbe und Geruch der Salben auf das subjektive Kühlempfinden .

Die bis jetzt verwendeten Gele waren teils farblos ,teils weiß bis gelblich .Ausserdem variierten sie geruchlich . Die Möglichkeit ,daß Geruch und die Farbe das subjektive Kühlempfinden beeinflussen ,sollte geprüft werden .

a : Beeinflussung durch den Geruch.

Methode :

Den Vpn.wurden vier in der Zusammensetzung gleiche , aber geruchlich verschiedene Gele mit denselben "Kühlprofilen" (Abb.13)aus neutralen ,weissen Tuben zur Prüfung appliziert .Die Tuben waren mit "Carbopol-Gel A,B,C und D" beschriftet .

Die Vpn.wurden aufgefordert ,die vier "verschiedenen" Gele bezüglich der Kühlwirkung zu prüfen .Ausserdem sollte der jeweilige Geruch als angenehm oder unangenehm beurteilt werden .

Die Klassifizierung erfolgte wieder gemäß dem 0-4 Punkte -System .Die Gele waren untereinander zu vergleichen.

Die Duftnoten der vier Prüfgele :

Gel A neutral ,d.h. leicht nach Äthanol ,da die Gele alkoholhaltig sind .

Gel B frisch (Thrombophob-Gel^{R} Nordmark-Werke GmbH)

Gel C herb

Gel D süß,schwer

Die parfümierten Gele hatte freundlicherweise die Firma Nordmark-Werke GmbH hergestellt und abgefüllt .

Die Befragung nach der empfundenen Kühlwirkung (0 bis 4) ergab bei :

Salbe A:	1x0;	12x1;	10x2;	6x3;	;	Mw.: 1,72
B:	3x0;	9x1;	9x2;	7x3;	1x4;	Mw.: 1,79
C:	3x0;	9x1;	11x2;	3x3;	3x4;	Mw.: 1,79
D:	1x0;	7x1;	13x2;	7x3;	1x4;	Mw.: 2,00
					(Zahl d.Vpn.29)	

Die Häufigkeit mit der ein Gel als im Duft am angenehmsten bezeichnet wurde :

A	7	
B	9	Anzahl der Vpn.29;manche nannten
C	9	2 Gele als gleich angenehm ,dann
D	10	bekam jedes einen Punkt .

Ergebnis :
Eine Beeinflussung durch den Geruch konnte statistisch nicht nachgewiesen werden ,da der Quotient der Durchschnittsquadrate ,der mit der Varianzanalyse berechnet wurde,0,09 betrug.

Abb.13

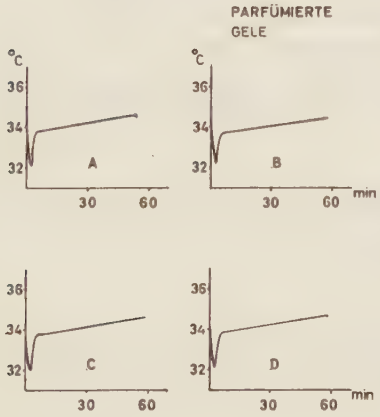
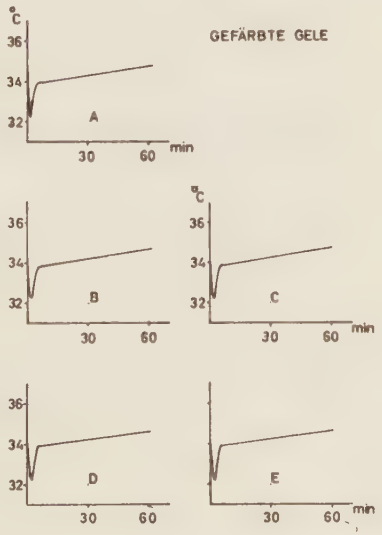


Abb.14



b : Beeinflussung durch die Farbe .

Methode :

Den Vpn. wurden fünf gleich zusammengesetzte ,aber verschieden gefärbte Gele (Kühlprofil Abb.14) in 250 ml -Rundkolben so vorgelegt ,daß während des Versuchs die Farben zu sehen waren .

Die Farben waren : Gel A eisblau
Gel B grün
Gel C rot
Gel D farblos
Gel E gelb

Die Kolben waren alphabetisch bezeichnet .Die Vpn. sollten die Gele nach ihrer Kühlwirkung in das Schema 0 bis 4 einordnen .Nach dem Versuch wurden die Probanden zusätzlich gefragt ,welche Farbe den stärksten visuellen Eindruck nach Kälte mache .

Die Befragung nach der empfundenen Kühlwirkung ergab bei :

Salbe A:	5x1;	9x2;	10x3;	3x4;	2x0;	Mw.: 2,24
B:	8x1;	7x2;	7x3;	7x4;	;	Mw.: 2,44
C:	9x1;	3x2;	10x3;	2x4;	5x0;	Mw.: 1,82
D:	10x1;	7x2;	5x3;	4x4;	3x0;	Mw.: 1,89
E:	9x1;	12x2;	3x3;	3x4;	2x0;	Mw.: 1,86

Die Häufigkeit mit der eine Salbe als visuell kühlste bezeichnet wurde betrug bei :

A (eisblau)	14	
B (grün)	15	Anzahl der Vpn.29;es konnten auch
C (rot)	2	zwei Gele als kühlste genannt
D (farblos)	3	werden .
E (gelb)	1	

Ergebnis : Die große Differenz in der Bewertung weist auf eine Beeinflußbarkeit durch die Farbe hin .

Zusammenfassung :

Es wurde ein Gerät zur objektiven quantitativen Messung der Kühlwirkung von Salben und Gelen entwickelt .Durch organoleptische Prüfungen wurde die subjektiv empfundene Kühl - wirkung von 6 typischen Externa ermittelt .Die von Versuchspersonen angegebene Bewertung korrelierte mit der im entwickelten Gerät gemessenen "physikalischen" Wirkungsstärke positiv ,wodurch das Gerät sich als brauchbar erwies .

Daneben wurden Einflüsse verschiedener Art auf die Kühl - empfindung systematisch untersucht .

Die Methode des Rechts-Links-Vergleichs auf beiden Unterarmen wurde für die organoleptische Prüfung geeignet befunden ,falls die Salben eine ausreichende Kühlwirkung über - haupt besitzen .Salben ,deren maximaler Abkühlungseffekt im "physikalischen" Meßverfahren bei 34,2° oder höher liegt, also im Bereich geringster Aktivität der Kälterezeptoren der Haut ,erlauben keine sensorische Abschätzung der Kühl - wirkung .

Ein Empfindlichkeitsunterschied der beiden Unterarme be - steht nicht .

Die Dauer der Kühlwirkung läßt sich auf Grund der Adaptation nicht organoleptisch ,sondern nur apparativ messen .Extrem stark kühlende Gele mit Aceton ,Äther ,oder Diisopropyl - äther als Kühlmitteln stören die organoleptische Messung vielfach durch Reizwirkungen .

Eine Beeinflussung der Kühlwirkung durch den Geruch ist statistisch nicht gesichert,Farben beeinflussen das subjektive Kühlempfinden .

II.Entwicklung einer Prüfmethode zur Bestimmung der Spreitfähigkeit von Salben .

Einleitung :

Das westgermanische Wort Spreiten bedeutet "Sichausbreiten". Heute steht der Begriff Spreiten in der Physik für das aktive Sichausbreiten einer Substanz auf einer Oberfläche in dünner ,vornehmlich sogar monomolekularer Schicht ,z.B. Benzol auf Wasser .Dieses Spreiten ist wie die Adsorptionsvorgänge exotherm und geschieht mit einer gewissen Kraft ,die man als "Spreitungsdruck"z.B. mit der "Spreitungswaage" messen kann .In der Pharmazie bezeichnet man mit "Spreiten" einerseits den Vorgang wie in der Physik ,auch im Falle der aktiven Ausbreitung von Salben auf Haut oder Schleimhaut . Andererseits wird mit "Spreiten" aber auch das passive Ausbreiten von Salben bezeichnet ,das unter Druck oder Reiben erfolgt und weniger von den Grenzflächenphänomenen als von der Konsistenz der Salbe abhängt .

Zwar ist die Bezeichnung "Spreiten" in diesem Falle unglücklich ,doch hat sie sich leider eingeführt ,und mit einer gewissen Konsequenz im Falschmachen auch die sprachlich falschen (weil bei einem verbum intransitivum unmöglichen) Bezeichnungen "Spreitbar" und "Spreitbarkeit" .Schlimmer ist jedoch ,daß nunmehr die Begriffe "Spreitbarkeit"und "Spreitfähigkeit" oft durcheinander benützt werden .

Passen wir uns dieser Unsitte an und bezeichnen als "Spreitfähigkeit" die Fähigkeit zum aktiven Sichausbreiten und als "Spreitbarkeit" die Leichtigkeit ,mit der eine Salbe sich passiv ausbreiten läßt ,so ist klar ,daß die beiden Eigenschaften ganz verschiedene Meßmethoden erfordern .

P.Ojeda und S.Arbussa[18] maßen die Spreitbarkeit mit einem eigens dazu entwickelten "Extensometer" .Dabei werden zwi-

schen zwei mit einem zielscheibenähnlichen Maßstab unterlegte Glasplatten runde Salbenscheibchen reproduzierbarer Größe und Dicke gebracht und mit steigendem Gewicht belastet; nach einer ,zwei ,drei ... Min. wird die eingenommene Fläche bestimmt und dient als Maß für die Spreitbarkeit .

F.Neuwald ,K.E.Fetting und A.Szakall[19] haben die Spreit - fähigkeit von Lipoiden mit dem von ihnen entwickelten Abklatschverfahren untersucht .Bei dieser Methode werden mehrmals nebeneinander 0,02 ml des flüssigen Lipoids auf die mit Äther entfettete volare Seite des Unterarms gebracht ;nach 10 bis 30 Min.werden die Flecke mit einem harten Filtrier - papier abgeklatscht .Die Flächen der Fettflecke werden als Maß für die Spreitung planimetriert .Die maximale Abweichung betrug bei dieser Methode ± 20 % .Die Methode hat aber ge - rade als Bewertungsmaßstab den Nachteil ,daß nur solche Dermatica als "gut spreitend " benotet werden ,die sich in horizontaler Richtung weit ausbreiten .Öle ,die gleichzeitig oder gar hauptsächlich vertikal eindringen ,werden dagegen zwangsläufig als "schlecht spreitende "Lipoide benotet ,da ja die Menge an Lipoid ,die aufgetragen wird ,konstant bleibt.

O.Jacobi[20] führte mit derselben Methode Untersuchungen durch ,bezog aber andere Hautpartien mit ein .Dabei ergab sich ,daß an Stellen mit hohem Talggehalt - wie an der Stirn- die Spreitung am niedrigsten war .Ausserdem fand Jacobi , daß die Viskosität ,die Oberflächenspannung ,der Feuchtig - keitsgehalt des Stratum corneum ,die X-Stoffe und der Talggehalt die Spreitung beeinflussen .Das physikalische Ver - halten der Grundstoffe erlaubte keinerlei Schluß auf die Spreitfähigkeit .

Ebenso untersuchte R.Keymer[21] die Spreitung flüssiger Lipoide mit dem Abklatschverfahren .Seine Untersuchungen ergaben ,daß die Spreitung mit wachsender Viskosität ab - nimmt ,die Grenzflächenspannung gegen Wasser berücksichtigt werden muß ,und eine Abhängigkeit von der Grenzflächen - spannung gegen Luft besteht .

H.Schott[22] stellte fest ,daß die Oberflächenspannung der Haut für die Spreitung von Bedeutung ist .

M.Mutimer u.a.[23] schlugen zur Testung der "Spreitfähigkeit" von Salben folgendes Gerät vor : Zwischen zwei Glasplatten definierter Abmessung wird eine bestimmte Menge Salbe ge - geben .Die obere ,lose aufgelegte Platte wird mit 1 g be - lastet ,und nach 5 Min. ,innerhalb derer die eingeschlossene Luft entwichen ist ,wird die obere Platte mit einer Kraft von 80 p in horizontaler Richtung gezogen und die Zeit ge - messen ,die bis zur vollständigen Trennung der Platten ver- streicht .Hierbei wird in Wahrheit nicht die Spreitfähig- keit ,sondern eher die Zügigkeit einer Salbe in Abhängig - keit von ihrer Adhäsionskraft an Glas erfaßt .

H.Haas[24] versuchte ,die Penetration einer Salbe in die Haut zu bestimmen ,indem er die Salbe mit Fluorescein ver- setzte ,Da der Versuch nicht zum Ziel führte ,wurde die Re- sorption von Salicylsäuremethylester durch Bestimmung der Salicylsäure im Harn untersucht :Die Resorption war aus hy - drophilen Salbengrundlagen gut ,aus tierischen Fetten gut und aus Paraffinkohlenwasserstoffen schlecht .

Bei kritischer Betrachtung dieser Methoden erweist sich keine als praktikabel .Entweder wird das Phänomen der Aus- breitefähigkeit nicht erfaßt ,oder die Bestimmung beschränkt sich auf einen zweidimensionalen Vorgang .Ein weiterer Nach- teil ist oft ,daß die Versuche an Freiwilligenkollektiven durchgeführt werden müssen .Die Resultate solcher Versuche sind starken Schwankungen unterworfen ,und die Beschaffung von Versuchspersonen ist schwierig .Deshalb suchten wir doch wieder nach einem Modell für die menschliche Haut ,aber eben nach einem möglichst hautähnlichen .

Wie aus der Arbeit von H.Schott[22] hervorgeht ,hat Polyamid etwa dieselbe Oberflächenspannung wie die menschliche Haut , dank der chemischen Ähnlichkeit mit der Keratinsubstanz . Strukturell betrachtet ist das Stratum corneum stark zer - klüftet ,rauh und von Poren durchsetzt .

Ein der Epidermis ähnliches System sollte also ein Kapillarsystem sein ,dessen Oberfläche zerklüftet und rauh ist, und dessen Oberflächenspannung der der Haut entspricht . Aus diesen Gründen lag es nahe ,für die Untersuchung Polyamidgewebe zu verwenden .

A : Entwicklung der Methode:

Mehrere Schichten Perlongewebe mit relativ kleiner Maschenweite übereinandergelegt ergeben ein der Hautoberfläche ähnliches System mit rauher Oberfläche und feinen Poren . Wird auf die oberste Schicht eine Salbe gebracht ,so kann sie sich in Abhängigkeit von der Zeit und ihren physikalisch-chemischen Eigenschaften dreidimensional ausbreiten , und die Salbenmenge pro Schicht kann bestimmt werden .Daraus ergibt sich ein Maß für die Spreitfähigkeit .Darüber hinaus kann in günstigen Fällen auch die Penetrationsfähigkeit einzelner Komponenten der Salben gemessen werden .

a) Auswahl des Materials :
Es standen drei Sorten Perlongewebe zur Verfügung ;

A) 20 dénier Fadengewicht ,Charmeuse-Legung
B) 40 dénier Fadengewicht ,Charmeuse-Legung
C) 40 dénier Fadengewicht ,Trikot-Satin gegenlegig

Die Dicke der Stoffe und die Maschenweite betrugen :

	Dicke mm	durchschnittl.Maschenweite mm
A)	0,15	0,26 x 0,18
B)	0,25	0,16 x 0,10
C)	0,20	0,10 x 0,06

In Vorversuchen erwies sich das Gewebe B als das geeignetste .

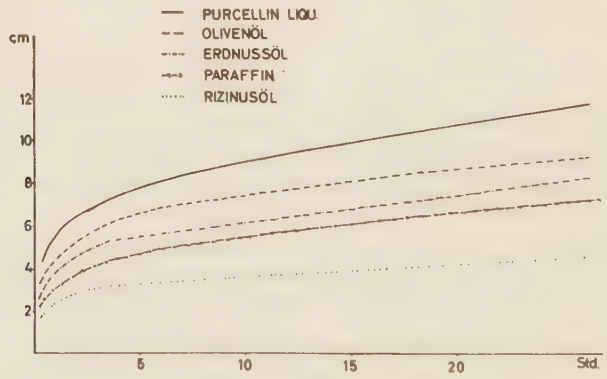
b) Eindimensionaler orientierender Vorversuch :

Um festzustellen ,ob sich Lipoide ,in diesem Fall Öle , verschieden schnell in dem Gewebe ausbreiten ,wurden 5 Streifen 2,5 cm x 12,0 cm mit Tesakrepp an den schmalen Seiten auf Glasplatten fixiert .Auf das eine Ende der Gewebestreifen wurden jeweils 0,2 ml mit 0,1 % Sudan III gefärbtes Öl aufgebracht und die Ausbreitungsgeschwindig - keiten gemessen .Die Öle breiteten sich in folgender Reihenfolge abnehmend aus :

1. Purzellinöl
2. Olivenöl
3. Erdnußöl
4. Paraffin.subl.DAB 7
5. Rizinusöl

Diese Reihenfolge entspricht der aufgrund der galenischen Erfahrungen erwarteten .(Abb.15)

Abb.15

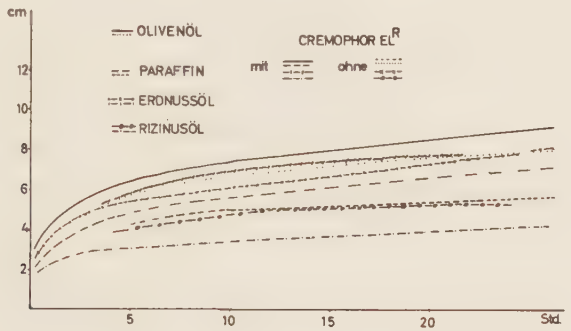


Um festzustellen ,ob oberflächenaktive Substanzen die Aus - breitefähigkeit merkbar beeinflussen ,wurden zu je 15 ml Öl , 0,3 ml Cremophor EL^{R} zugesetzt. Purcellin-Öl wurde dabei nichtmehr untersucht .

Dabei zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Spreitung vor allem bei Olivenöl .Die Ausbreitungsfähigkeit von Rizinusöl wurde vermindert ,was auf Grund der von den übrigen Ölen abweichenden chemischen

Zusammensetzung verständlich ist. Das bedeutet ,daß die Versuchsanordnung auch hier die galenischen Erwartungen richtig wiedergibt .(Abb.16)

Abb.16

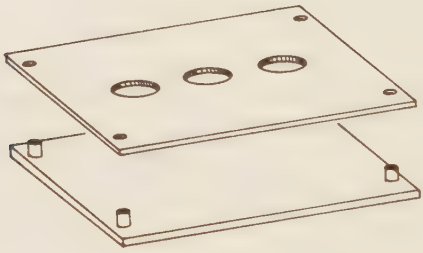


c) Zwei-Dreidimensionaler Versuch :

Zum Erfassen des Eindringens von Salben in tiefere Schichten wurde ein Gerät folgender Art angefertigt :

Von zwei Platten 16 x 25 x 0,2 cm aus V2A-Stahl ist die untere mit vier Führungsstiften ,die obere mit entsprechenden Passungen und Bohrungen von 2 cm Durchmesser versehen .Vorher gewogene und numerierte Gewebestreifen werden in 5 bis 10 Schichten zwischen den Metallplatten eingespannt .Um ein gleichmäßiges Andrücken zu gewärleisten , werden sie auf eine 5 mm hohe Weichschaumgummischicht gelegt .Dann wird die Prüfsalbe mit möglichst geringem Druck in die Bohrungen eingestrichen .Das beladene Plattenpaar wird in Polyäthylenfolie eingeschweißt und in ein Wasserbad von 32° oberflächenbündig eingelegt .Nach der Sprei - tungszeit wird das Gerät herausgenommen .Die obere Platte und der oberste Streifen ,auf den die Salbe aufgestrichen war ,werden abgehoben ,die restlichen Streifen werden zurückgewogen .Aus der Differenz ergibt sich die Salbenmenge pro Schicht .

Abb.17 Plattenpaar mit Bohrungen zur Aufnahme der Salbe und Paßstiften .



B : Prüfung des Modells an Grundlagen :

a) an einem Kohlenwasserstoff-Gel
Vaselinum album (Qualität Superfine Fa.Mainland) wurde mit 0,05 Proz. Sudan III gefärbt ,mit steigenden Anteilen Paraffinum subliquidum und Isopropylmyristat versetzt und dem Spreitversuch unterworfen .

Ergebnis : Paraffinzusätze erhöhen die Spreitfähigkeit kaum ,wohl aber verbessert Isopropylmyristat die Aus - breitung (Abb. 18 /19)

Abb.18 (Sz.1 Std.)

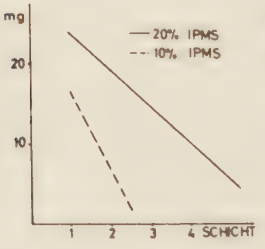
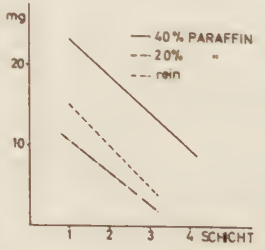
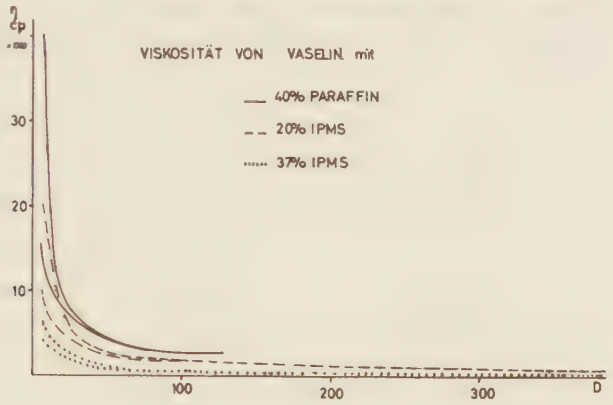


Abb.19 (Sz.1 Std.)



Wie aus den Viskositätskurven hervorgeht (Abb.20),sind alle Salben noch thixotrop ,die Viskosität sinkt mit steigendem Flüssigkeitszusatz ,besonders mit Isopropylmyristat .

Abb.20



Daß die Viskosität die Eindringfähigkeit beeinflußt, geht auch mit aus dem Versuch hervor ,bei dem agitierte und ursprüngliche Vaseline miteinander verglichen wurden .Dabei spreitete die agitierte Vaseline besser .(Abb.21)

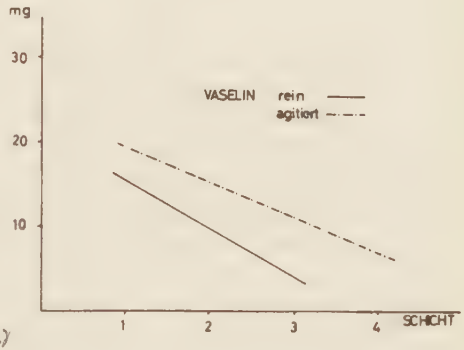


Abb.21
(Sz.1Std.)

b) an W/O-Emulsionen

Gemäß der folgenden Tabelle wurden in einer Reihe von W/O--Emulsionssalben der Emulgatoranteil ,das Verhältnis Vaseline/Öl und der Wasseranteil variiert .

1.	Arlacel®	10 g;	Vas.alb.	50 g;	IPM	40 g;	Wasser	100 g
2.	"	10 g;	"	50 g;	"	40 g;	"	250 g
3.	"	10 g;	"	50 g;	Paraffin subl.	40 g;	"	100 g
4.	"	10 g;	"	90 g;	"		"	100 g
5.	"	10 g;	"	90 g;			"	250 g
6.	"	5 g;	"	95 g;			"	100 g

Es zeigte sich ,daß eine Erhöhung des Wasseranteils die Spreitfähigkeit senkt ,und daß der Zusatz einer spreitaktiven Substanz wie Isopropylmyristat die Ausbreitefähigkeit verbessert .Des weiteren ergab sich ,daß der Wasseranteil nicht in die Läppchen eindrang (Bestimmung s.4x) (Abb.22)

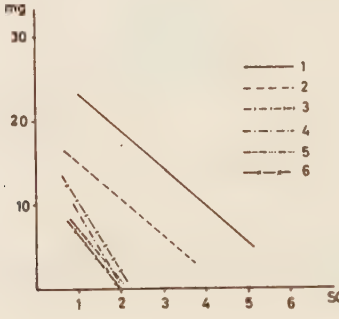
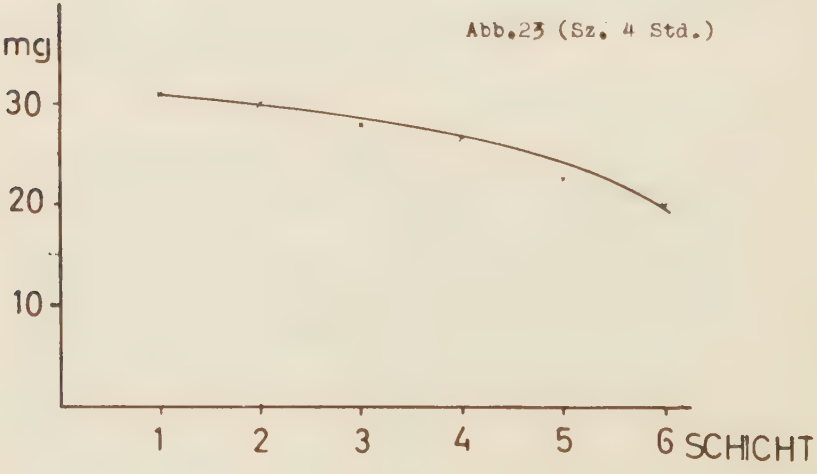


Abb.22 (Sz.2 Std. 30 Min.)

c) an einer Pseudoemulsion :

Bei den echten W/O-Emulsionen war die Wasserphase nicht in die Läppchen eingedrungen ;bei einer Pseudoemulsion (Ungt.leniens DAB 6) ergab sich nun dasselbe Bild .Die Spreitung der Kühlsalbe ist überhaupt auf Grund des hohen Feststoffanteils relativ schlecht .(Abb.23)

Abb.23 (Sz. 4 Std.)



d) an einer W/O-O/W-Emulsion :

Mischemulsionen werden vielfach bei Akne-Patienten angewandt ,da auf Fettzusatz ein Phasensprung zur reinen W/O- und auf Wasserzusatz ein solcher zur O/W-Emulsion erfolgen soll .Dadurch werden Talgpfropfen herausgelöst resp.ihre Spreitfähigkeit erhöht .

Bei der Prüfung mit dem Spreitmodell konnte in der ersten und der zweiten Schicht die entsprechende Wassermenge nachgewiesen werden ,in der dritten Schicht war nichts mehr nachzuweisen .(Abb.24)

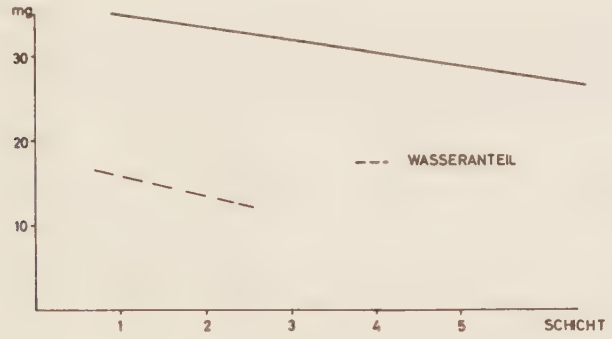


Abb.24 (Sz.1 Std.30 Min.)

e) an O/W-Emulsionen :

Zur Messung der Spreitfähigkeit wasserhaltiger hydrophiler Salben(DAB7) und verschiedener Variationen davon wurde dem Wasser als Indikator KJO_3,das polarographisch bestimmt wurde,zugesetzt .Cr(III) bewährte sich hierfür nicht ,da es mit Salbenbestandteilen reagierte .

Die Variationen von Ungt.emulsificans aqu.waren ,

	I	II	III	IV
emulg.Cet.stear.alc	118 g	18 g	18 g	18 g
dickfl.Paraffin	21 g	21 g	11 g	21 g
Isopropylmyristat			10 g	
Vaselin.alb.	21 g	21 g	21 g	21 g
Wasser	140 g	140 g	140 g	140 g
Softigen 767^{R}				10 g
10 sec. mit dem Ultra-turrax geschert		x	x	x

Ergebnis : Die Salbe spreitete relativ schlecht ,auch Isopropylmyristat ergab keine Verbesserung der Spreitung. Die Ölphase konnte in keinem der Fälle nachgewiesen werden. (Abb. 25) Nr.I entspricht dem DAB 7 .

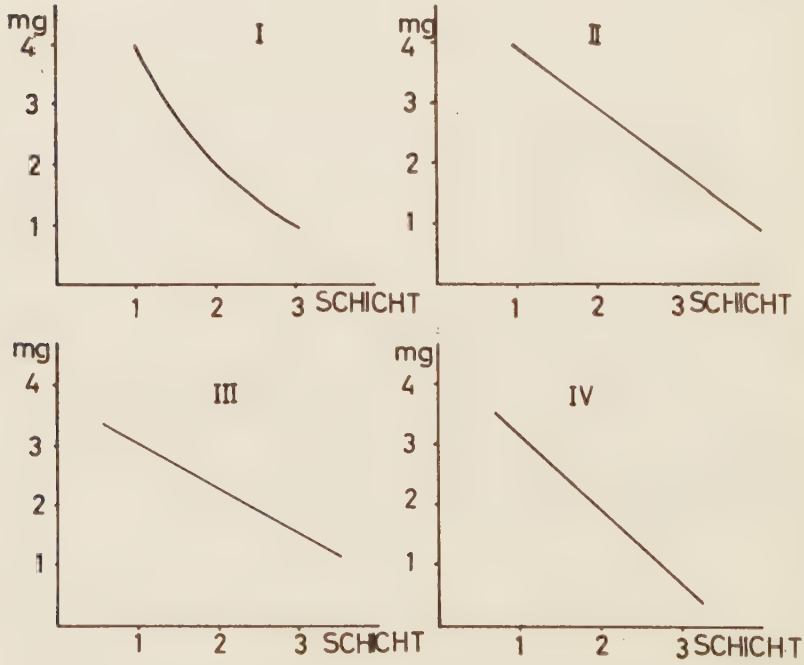


Abb.25 (Sz.2 Std.)

f) an einer Mikroemulsion :

Mikroemulsionen oder Taktosole entsprechen flüssigen Kristallen .Sie werden z.T. auf Grund ihres ansprechenden Äußeren in der Kosmetik verwendet und stellen eine Sonderform der Salben dar .

Wie aus der Abbildung 26 ersichtlich ,spreitet die optisch fast klare Mikroemulsion bedeutend besser als Vaselin ,obwohl ihre Viskosität bedeutend größer ist .Der Grund dafür kann sein ,daß dieses Taktosol sich beim Stehen an der Luft verflüssigte. (Abb. 26)

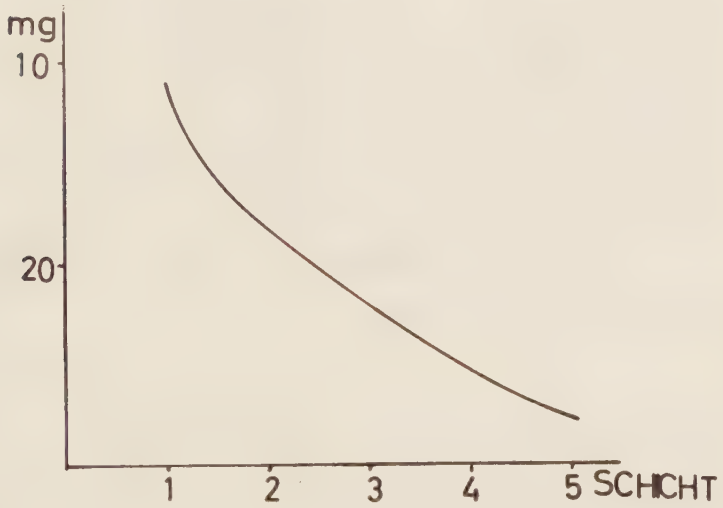


Abb.26 (Sz.1 Std.)

C : Prüfung des Modells an wirkstoffhaltigen Salben :

a) an einem Lipogel mit Prednisolonacetat :

Aus einer mit Paraffinum subliquidum und Vaselin her - gestellten Prednisolonacetatsalbe wurde ,wie die Abbildung 27 zeigt ,nur ein Teil des Prednisolonacetats mitgezogen. Berücksichtigt man die geringe Löslichkeit von Predni - solonacetat und die starken Rekristallisationsvorgänge[25], so ist das Ergebnis verständlich .(Abb.27)

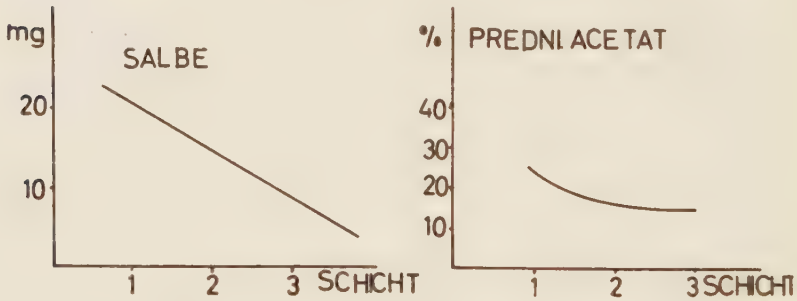


Abb.27 (Sz.2 Std.45 Min.)

b) an einer W/O-Emulsion mit Prednisolonacetat :

Auch hier ist der Prednisolonanteil ,der von der schlecht spreitenden Salbe mitgezogen wurde, äusserst gering ,prakt. Null . (Abb. 28)

Abb.28 (Sz.4Std. 30 Min.)

Zusammenfassung :

Es wurde eine Methode entwickelt ,mit der die dreidimen - sionale Ausbreitefähigkeit von Salben beurteilt werden kann .Dadurch schließt der Begriff Spreitung,wie er hier gebraucht wird ,auch die Penetrierfähigkeit ein .

Wie Versuche ergaben ,handelt es sich bei der Spreitung vornehmlich um Kapillarvorgänge ,um Grenzflächenphänomene . Der Einfluß der Schwerkraft auf das Eindringen der Gele in das Modell konnte ausgeschlossen werden .Wenn nämlich die Versuchsanordnung auf den Kopf gestellt wurde ,ergaben sich dieselben Werte .

Die Spreitung wurde allgemein durch spreitaktive Substanzen ~~über~~ Isopropylmyristat - verbessert ,insbesondere bei den Lipogelen .

Bei Emulsogelen vom Typ W/O und O/W blieb je - weils die innere Phase zurück und nur die äußere spreitete.

Mischemulsionen vom Typ O/W - W/O und Mikroemulsionen drangen ohne Auftrennung ein .

III. Herstellung der Salben :

Salben ,die in den gebräuchlichen Pharmacopöen und Magistralformeln aufgeführt werden ,wurden nach den dort gegebenen Vorschriften hergestellt .

Sämtliche Carbopol-Gele wurden folgendermaßen hergestellt: In einen 500 ml Rundkolben mit einem schnellaufenden , scharfkantigen Rührer aus V2A-Stahl und mit lockerem Schaumgummiverschluß ,der ein Verdunsten der Lösungsmittel verhindert ,wurde das Lösungsmittel gegeben . Das Carbopol wurde unter starkem Rühren eingestreut und so lange unter Rühren quellen gelassen ,bis eine schleimige ,homogene ,fast transparente Lösung entstanden war .Dieser Quellvorgang dauerte ungefähr 45 Min. Zur Entfernung von Luftblasen wurde die Lösung nach dem Quellen 15 Min stehen gelassen .Anschließend wurde unter leichtem Rühren das Triäthanolamin gleichmäßig zugemischt .

Carbopol-Gel Grundformulierung	:	Äthanol x proz. g/g	370 g
		Carbopol 940	4 g
		Triäthanolamin	0,1 ml
Carbopol-Gel I	:	Äthanol 10 proz. g/g	370 g
		Carbopol-940	4 g
		Triäthanolamin	0,1 ml
Carbopol-Gel II	:	Äthanol 20 proz. g/g	370 g
		Carbopol 940	4 g
		Triäthanolamin	0,1 ml
Carbopol-Gel III	:	1 Äthanol 20 proz. g/g	250 g
		2 Labrafils M 2130 CS^{R}	12,5g
		3 Carbopol 940	4 g
		4 Triäthanolamin	1 ml

Herstellung : 1 und 2 werden auf dem siedenden Wasserbad solange erhitzt ,bis 2 geschmolzen ist . Nun wird kaltgerührt und wie oben vollendet.

Herstellung der gefärbten Gele :

Grundgel :

Äthanol 20 proz. g/g	370 g
Carbopol 940	4 g
Triäthanolamin 20 proz.	2 ml

Farbstammgel : 10 mg Farbstoff wurden in 2 ml 20 proz. Äthanol gelöst und mit 40 g Grundgel homogen vgemischt .

Farbgel : 2 g Farbstammgel wurden mit 98 g Grundgel homogen vermischt .

Farbstoffe :

A L-Blau Z 5010 = Indigotin I
B L-Grün Z 6120 = Tartrazin/Patentblau V
C L-Rot Z 3050 = Amarant E 123
D L-Gelb Z 1020 = Tartrazin E 102

Tylose-Carbopol - Mischgel :

1Äthanol 20 proz.g/g	200 g
2Tylose C 30 T 848	10 g
3Carbopol 940	4 g
4Triäthanolamin	1ml

2 und 3 werden in 1 eingerührt und wie vorher weiterverfahren

Pluronic - Gel :

1Äthanol 20 proz. g/g	200 g
2PluronicF 127^{R}	50 g

2 wird unter Erwärmen und Rühren in 1 gelöst und ohne Rühren abkühlen gelassen .

Die gefärbten Lipogele wurden so hergestellt ,daß der Farbstoff zuvor in einem geringen Teil des Lipoids gelöst wurde.

Bei den Emulsogelen mit einem Zusatz an anorganischen Salzen wurde das Salz der Wasserphase zugesetzt und diese dann ,wie in den Pharmacopöen angegeben ,verarbeitet .

W/Ö-Ö/W-Salbe :	Labrafils M 2130 CS^{R}	50 g
	Cremophor A fest	10 g
	Paraffin subl.	40 g
	Wasser	40 g

Die Substanzen wurden geschmolzen und mit dem erwärmten Wasser kaltgerührt .

Mikroemulsion :	Cremophor EL	40 g
	Cetiol	10 g
	Wasser	50 g

Salben mit Prednisolonacetat :

Der Arzneistoff wurde jeweils in die erwärmte Fettphase eingearbeitet .

Emulsogel W/O ::	Arlacel 481^{R}	3 g
	Vasel.alb.	15 g
	Paraffin.subl.	10 g
	Wasser	22 g
	Prednisolonacetat	1 g

Lipogel :	Prednisolonacetat	2 g
	Paraffin subl.	15 g
	Vaselin.alb.	83 g

IV.:Prüfmethoden :

a) Bestimmung des Wasseranteils aus den Salben auf den Polyamidstreifen :

Für einfaches Trocknen und Rückwiegen sind die Wasser - mengen zu gering .Eine Wasserbestimmung nach Karl-Fischer kam deshalb nicht in Frage ,weil einige der zahlreichen Komponenten unübersichtlich mit dem Karl-Fischer Reagens reagieren .Deswegen blieb nur der Weg ,der Wasserphase eine Indikatorsubstanz zuzusetzen ,die auf einfachem Wege und in möglichst geringen Mengen genau zu bestimmen war . Sehr gut wasserlösliche Farbstoffe gingen zu einem nicht geringen Anteil in die Ölphase über ,so daß sie nicht geeignet waren .Versuche mit Kobalt- und Mangansalzen erwiesen sich mit mehreren Grundstoffen als nicht verträglich .Erst die Versuche mit Chrom(III)sulfat bei einer W/O-Salbe und KJO_3 bei einer O/W-Salbe waren erfolgreich.

1. Extraktion des Chrom(III) aus den Streifen :
Die Streifen wurden im Scheidetrichter mit Cyclohexan/ Wasser 20/20 extrahiert .Dabei wurden die Streifen zuerst mit Cyclohexan in Berührung gebracht .

2. Gehaltsbestimmung von Chrom(III) :
Chrom(III) wurde nach der Methode von E.B.Sandell[26] bestimmt .(Oxidation zu Chrom(VI) mit Wasserstoffperoxid in Natronlauge und danach Messung des rotvioletten Komplexes in schwefelsaurer Lösung bei 540 nm).

3. Eichkurve :
Von einer 0,1 proz.Stammlösung wurden 10 ml abpipettiert und auf 100 ml verdünnt .10 ml dieser Lösung enthielten 1 mg Chrom(III)sulfat oder 0,3513 mg Chrom .Davon wurden Lösungen hergestellt ,die 0,2 bis 5 mg Chromsulfat in 50 ml enthielten .Diese wurden nach der oben beschriebenen

Methode behandelt und die Extinktion bestimmt.Es ergab sich die Gerade der Abb. 29.

4.Vorversuche :

a) W/O-Emulsionssalbe wurde durch mehrmaliges Erhitzen und Zentrifugieren in die Öl-und Wasserphase getrennt und im Zentrifugenglas mit einer Eis/Kochsalzmischung eingefroren .Dann wurden drei Portionen der Ölphase sowie ebensoviele der Wasserphase zur Kontrolle entnommen und bestimmt .Dabei ergab sich .daß kein Chrom(III) in die Ölphase überging .

b) Fünf Polyamidstreifen wurden mit einer definierten Menge Salbe beladen ,die in der Wasserphase genau 1,05% Chrom(III)sulfat enthielt .Nach 5 std.Liegenlassen wurde das Chrom(III) nach der beschriebenen Methode extrahiert .Es erwies sich als vollständig extrahierbar .

c) Von der Chromsulfatlösung wurden 2,5 und 10 ml im Scheidetrichter extrahiert .Die organischen Phasen wurden abgedampft und im Rückstand wie oben das Chrom bestimmt : Es konnte kein Chrom nachgewiesen werden .

Gleiche Untersuchungen mit der KJO_3-haltigen Salbe führten zu denselben Resultaten .

5. Polarographische Bestimmung des KJO_3 :
KJO_3 wurde gemäß J.Heyrovský und P.Zúman[27] in 10ml 0,5m Natriumsulfitlösung als Leitelektrolyt bestimmt .Zur Maximumdämpfung wurde 0,5 proz.Gelatinelösung verwendet . Eichkurve s. Abb. 30 .
Die einzelnen Komponenten der Salbe zeigten in dem verwendeten Leitelektrolyten keine polarographische Aktivität.

Abb.29

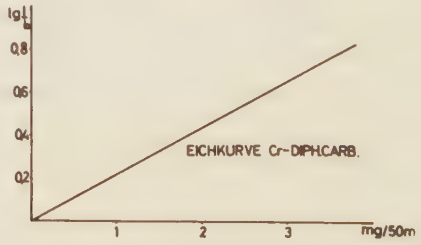
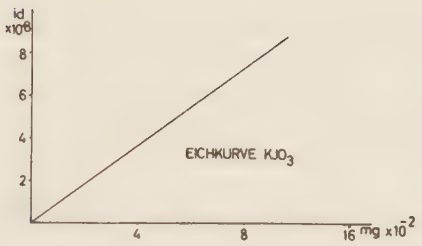


Abb.30



b) Messung des Fettanteils der O/W-Salben auf den Poly-amidstreifen :

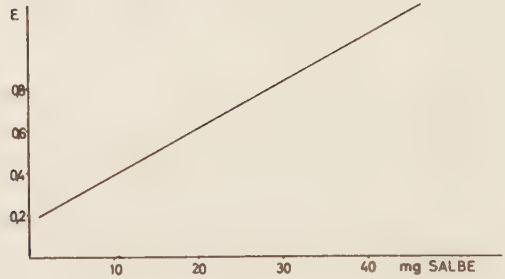
Der Fettanteil wurde indirekt durch Zurückwiegen der Streifen nach 24 stündigem Trocknen bei 45° bestimmt.

c) Bestimmung des Prednisolonacetats

1. In einem KW-Gel :
Die Streifen wurden im Reagensglas mit Schliff mit 5ml Petroläther 50/70 extrahiert .Nach Zusatz von 5 ml Methanol p.a. wurde erneut geschüttelt .Die Lösung wurde im Eisbad 20 bis 30 Min.abgekühlt .Dabei schied sich eine Petrolätherschicht ab ,die den Vaselinanteil enthielt .Diese wurde sorgfältig abpipettiert .Dem Rest wurde der Streifen unter gründlichem abspülen mit Methanol entnommen .Danach wurden die Lösungsmittel auf dem Wasserbad abgedampft .Im Rückstand wurde das Prednisolonacetat nach J.Doulakas[28] mit Methanol/ Schwefelsäure als Farbreagens bestimmt .

Als Bezug wurde eine Eichkurve verwendet ,die nicht mit einer Prednisolonacetat - Stammlösung erstellt wurde , sondern mit aus steigenden Salbenmengen extrahiertem Prednisolonacetat .(Abb.31)

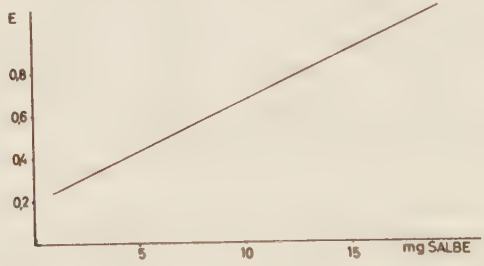
Abb.31



2.In einem W/O-Gel :
Die Streifen wurden erst mehrmals mit 3 ml Petroläther 50/70 und anschließend mit 3 ml Methanol p.a. extrahiert. Die Extraktionsmittel wurden in einem kleinen Erlen - meyer gesammelt und auf dem Wasserbad abgedampft.

Zum Rückstand wurden 5 ml einer gesättigten Calciumhydroxidlösung gegeben und das Gemisch eine Stunde auf dem siedenden Wasserbad erhitzt .Nach dem Ab - kühlen gab man 1 ml 10 proz.Salzsäure dazu .Die nun frei vorliegenden Fettsäuren und die lipophilen Bestandteile der Salbe wurden durch mehrmalige Extraktion mit je 3ml Petroläther entfernt .Der wäßrig salzsaure Anteil wurde eingeengt und mit dem Farbreagens der Gehalt an Pred - nisolonacetat bestimmt .(Eichkurve Abb.32)

Abb.32



d) Bestimmung der Viskosität :

Viskositätsbestimmungen erfolgten mit dem Haake-Viskosimeter .Die Salben wurden zuvor ohne Lufteinschlüsse in den Meßbecher eingefüllt und 24 Stunden bei der Meßtemperatur gehalten .Die Scherzeiten wurden so kurz wie möglich gehalten ,ebenso wurde beim Umschalten der Umdrehungszahl des Zylinders keine Regenerationspause eingelegt .

Die Viskosität der Mikroemulsion lag so hoch , daß sie mit den üblichen Meßzylindern nicht bestimmt werden konnte .

e) Bestimmung der Emulsionsform :

Die Emulsionsform wurde durch selektive Anfärbung[29] der Phasen mit Methylenblaulösung bzw.Sudan(III)-Lösung sowie durch den Verdünnungstest bestimmt .

V.Geräte :

Temperaturmeßgerät :
Elektronisches Temperaturmeßgerät der Firme Ultrakust Meß- und Regelungstechnik Otto E.Ahlborn 815 Holzkirchen bei München ;Anzeigeninstrument der Klassengenauigkeit 1 Typ Thermophil 4448-1 ;Meßbereich -5°bis +43° in vier Bereiche unterteilt mit integriertem Rechenverstärker ,automatischem Batteriespannungsabgleich ,Batterieuhr und Registrierausgang 1 V .

Temperaturfühler :
Fühler mit wärmeempfindlichem Element in der Fühlerspitze, Ausführung H 116 ,Meßbereich -5°bis +43° zur Messung von Flüssigkeiten .

Schlauchpumpe :
Desaga Vielfachschlauchpumpe mit elektromotorischem Antrieb, Best.Nr.132000 Schlauchsatz D und F .

Ultrathermostat :
Ultrathermostat Original Lauda Type U 3 ,Badinhalt 3 l , Temperaturbereich -60°bis +300°,Regelanzeiger ± 0,01°...0,02° Pumpenleistung ca.6 l/Min.,Relais Schaltleistung 3000 Watt elektronische Vorstufe .

Schreiber :
Servogor RE 511 Kompensationsschreiber Eingangsspannung von 20 V bis 2 mV .Papiergeschwindigkeit von 30 mm/Std. bis 600 mm/Min. stufenweise regelbar .

Umwälzthermostat :
Colora ,Typ NB .

Spektralphotometer :
Zeiss ,PMQ II,Anzeigegerät M4 Q III

Viskosimeter :
Haake Rotovisko Typ RV

Polarograph :
Metrohm Polarecord Type E 261 R Serie 15
Metrohm Polarographiestand Type E 354 S Serie 14 .

Ultra -Turrax :
IKA Ultra-Turrax,Janke und Kunkel KG. Staufen i.Br.

VI . Warenzeichen und Abkürzungen :

Folgende wortgeschützten Substanzen wurden verwendet :

Arlacel 481	Nichtionogener Glycerin-Sorbitan-Fettsäure-ester;Atlas Chemical Ind.
Carbopol 940	Carboxyvinylpolymere ;Goodrich USA
Cremophor EL	polyoxyäthyliertes Rizinusöl;BASF
Labrafils M 2130 CS	polyoxyäthylierte Palmitostearinsäure-glycerinester ,Gattefossé
Pluronic F 127	Polymerisate aus Äthylenoxid ,Propylen-oxid ,Propylenglykol ;Wyandotte
Purzellin-Öl	synth.Bürzeldrüsenfett,Dragoco
Softigen 767	äthoxyliertes Partialglyc.pfl.Fetts.;Dyn.Nobel
Tylose	Celluloseäther;Farbwerke Höchst

Folgende Abkürzungen wurden verwendet :

IMP	Impulse
IPMS	Isopropylmyristat
O/W W/O	Öl-Wasser Wasser-Öl
Sz	Spreitungszeit
Ungt.	Unguentum
Vpn.	Versuchspersonen

Literaturverzeichnis :

1 Pharmacopoeia Augustana Augustae Vindelicorum 1613
2 Pharmacopoeia Londinensis Editio novissima Londini 1680
3 Pharmacopoea Wirtenbergica in Duas Partes Divisa Stuttgardiae 1749
4 F.Gstirner ,Grundstoffe und Verfahren der Arzneibereitung F.Enke Verlag Stuttgart 1960 S.706 ff
5 APV Salbenlehrgang April,Mainz 1967
6 P.Unna jr.Dtsch.med.Wschr.52 ,197 (1926)
7 H.E.Kleine-Natrop,Fette Seifen 54,208 (1952)
8 C.Moncorps,Arch.f.exper.Path.25,141 (1929)
9 C.Moncorps u.R.Schmid ,ibid 185,578 (1937)
10 H.v.Czetsch-Lindenwald u.F.Schmidt-La Baume ,Salben-Puder-Externa ,Springer Verlag ,Göttingen-Heidelberg 1950 3.Auflage S.132
11 E.Rupp,Pharmaz.Ztg. 79,1141 (1934)
12 A.Herfeld Diss.München 1938 med.Fak.
13 P.H.List,H.Braun,H.Varnhold ,Dtsch.Apotheker-Ztg.109,685(1969)
14 H.v.Czetsch-Lindenwald u.F.Schmidt-La Baume 10/S.135
15 K.Münzel,J.Büchi,O.-E.Schultz,Galenisches Praktikum Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH,Stuttgart 1959 S.315
16 H.Rein,M.Schneider,Einführung in die Physiologie des Menschen 16.Aufl.Springer Verlag,Berlin/Heidelberg/N.Y.1971
17 G.Jellinek ,Planta Medica Suppl.1966 S.21
18 P.Ojeda ,S.Arbussa,cit.nach 15/S.534
19 F.Neuwald ,K.E.Fetting,A.Szakall,Fette-Seifen-Anstrichmittel 64,465 (1962)
20 O.Jacobi,Parfümerie und Kosmetik 39,773 (1958)
21 R.Keymer ,Die Pharmazeutische Industrie 32,577 (1970)
22 H.Schott,J.Amer.pharmac.Assoc.sci.Edit.60,1894 (1971)
23 M.N.Mutimer et al.J.Amer.Pharm.Ass. 45,212 (1956)
24 H.Haas,Fette-Seifen-Anstrichmittel 59,751 (1957)

25 W.Horsch,J.Kögel ,C.Teich und M.Wendrich ,Pharmazie 28,669 (1973)
26 E.B.Sandell ,Colorimetric Determination of Traces of Metals ,Interscience Publishers ,New York ,London 2nd Edit. 1950 ,S.257
27 J.Heyrovský,P.Zuman ,Einführung in die prakt.Polarographie ,VEB Technik Berlin 1959 ,S.77
28 J.Doulakas ,Pharmac.Acta Helvetiae 47,608 (1973)
29 K.Münzel,J.Büchi,O.E.Schultz 15/ S.344

Lebenslauf :

Am 10.April 1948 wurde ich als Sohn des Architekten Hans-Joachim Hoheisel und seiner Gemahlin Isolde ,geborene Kurz,in Tübingen geboren .

Von 1954 bis 1958 besuchte ich in Tübingen die Grund - schule .Anschließend trat ich in das Kepler-Gymnasium in Tübingen ein ,wo ich am 22.Oktober 1966 die Reifeprüfung ablegte .

Vom November 1966 bis zum Oktober 1967 war ich in der Bahnhof-Apotheke in Reutlingen als Praktikant tätig . Anschließend setzte ich meine Ausbildung in der Universi - tätsapotheke in Tübingen fort .Die pharmazeutische Vor - prüfung legte ich am 19.September 1968 in Stuttgart ab . Unmittelbar danach begann ich mit dem Studium der Phar - mazie an der Universität Frankfurt .Dort schloß ich am 15.10.1971 mit dem Pharmazeutischen Staatsexamen ab .

Direkt anschließend wechselte ich an die Universität Tü- bingen ,wo ich im November 1971 mit der Anfertigung der vor- liegenden Dissertation unter der Leitung von Prof.Dr.E.Graf begann .Die Arbeit wurde im April 1974 abgeschlossen .

Meine Akademischen Lehrer waren - außer Herrn Prof.Dr.E.Graf- die Herren Professoren und Dozenten :

Auterhoff,Oelschläger,Hoffmann,Janecke (Pharmazeutische Chemie), Schneider (Pharmakognosie),Thoma (Pharmazeutische Technologie), Doiwa,Ried (Chemie),Lötschert,Ried,Rosenstock (Botanik), Palm (Pharmakologie),Gebhardt,Martienssen(Physik).